

**UNIVERSITÄT
BAYREUTH**

FAKULTÄT FÜR BIOLOGIE, CHEMIE UND
GEOWISSENSCHAFTEN

**Isolierung und Synthese von chinoiden Naturstoffen und
Strukturberechnungen an verbrückten 1,1'-Binaphthylen**

DISSERTATION

BAYREUTH 2004

VORGELEGT VON DIPL.-CHEM. BURKHARD MATTHES

AUS HERSBRUCK

Die vorliegende Arbeit wurde am Lehrstuhl Organische Chemie der Universität Bayreuth in der Zeit von April 1999 bis Juli 2003 unter der Leitung von Prof. Dr. Karlheinz Seifert angefertigt.

Alles was auf der Welt ist hat die Tendenz zu einem Ziel zu streben

–Aristoteles–

Abkürzungen

abs.	absolutiert
bidest.	doppelt destilliert
bs	breites Singulett
°C	Grad Celsius
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	dupliziertes Dublett
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
dest.	destilliert
EE	Essigester
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
H	Hexan
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HTP	Helical Twisting Power
HV	Hochvakuum
i. Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante [Hz]
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiethylamid
Lsm.	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
M	molar
M ⁺	Molekülion
m	Multiplett
mg	Milligramm

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Abkürzungen Fortsetzung

min	Minute(n)
$\frac{m}{z}$	Masseneinheit pro Ladung
NaCl	Natriumchlorid
n.d.	nicht definiert
org.	organisch(e)
p.a.	pro analysis
PSE	Periodensystem der Elemente
quart.	Quartett
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
s	Singulett
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl-
VE-Wasser	vollentsalztes Wasser
ü.N.	über Nacht

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1 Einleitung und Problemstellung	9
2 Strukturberechnungen an 1,1'-Binaphthylen	14
2.1 Der flüssigkristalline Zustand	14
2.2 Binaphthyle als Dotierstoffe mit axialer Chiralität	16
2.3 Methoden zur Berechnung des Winkels Θ	17
2.3.1 Hartree-Fock Theorie	19
2.3.2 Møller-Plesset Modelle	20
2.3.3 Dichtefunktionale Modelle	20
2.3.4 Semi-empirische Modelle	21
2.3.5 Mechanistische Modelle	22
2.3.6 Experimentelle Modelle	22
2.4 Ergebnisse der Berechnungen des Winkels Θ an verbrückten 1,1'- Binaphthylen	23
3 Isolierung von Mollisin, Mollisin A und Mollisin B aus <i>Mollisia</i> <i>caesia</i> Sacc. und Untersuchungen zur Synthese von Mollisin	26
3.1 Isolierung und Strukturbestimmung von Mollisin, Mollisin A und Mollisin B	26
3.2 Biosynthese des Mollisins	30
3.3 Untersuchungen zur Synthese von Mollisin	34
3.3.1 Übersicht über die Synthese des Mollisins	34

3.3.2	Synthese des substituierten Naphthalinteils	39
3.3.3	Acetylierung und Chlorierung	45
4	Synthese von Cyclozonaron	55
4.1	Vorkommen, Biosynthese und Synthesestrategie	55
4.2	Synthese des Drimanteils	60
4.2.1	Racematspaltung	61
4.2.2	Reduktion von Albicansäuremethylester (34)	62
4.2.3	Eliminierung von Wasser aus Albicanol (35)	63
4.3	Diels-Alder Reaktion zur Darstellung von (–)-Cyclozonaron ((–)- 5)	66
5	Experimenteller Teil	71
5.1	Geräte, Materialien und Methoden	71
5.2	Analytik von <i>Mollisia caesia</i> Sacc.	76
5.2.1	Chromatographie des Extraktes	76
5.2.2	Spektroskopische Daten von Mollisin (12)	77
5.2.3	Spektroskopische Daten von Mollisin A (13)	79
5.2.4	Spektroskopische Daten von Mollisin B (14)	80
5.3	Aromatische Verbindungen	81
5.3.1	2-Chlor-5-methylanisol (18)	81
5.3.2	3-Methylcrotonsäurediethylamid (19)	82
5.3.3	8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (20)	83
5.3.4	1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (21)	85
5.3.5	3,6-Dimethyl-1,8-naphthalindiol (22)	86
5.3.6	1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (23)	87

5.3.7	1-Acetyl-2,7-dimethyl-4,5-naphthalindiol (24)	89
5.3.8	8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (25a) 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,2-naphthochinon (25b)	91
5.3.9	1,8-Diacetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (26)	93
5.3.10	1-Chloracetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (27) .	95
5.3.11	(<i>R,S</i>)-4,4',5,5'-Tetramethoxy-2,2',7,7'-tetramethyl-1,1'-binaphthyl (28)	97
5.3.12	Benzyltrimethylammonium-tetrachloriodat (29)	99
5.3.13	Benzyltrimethylammonium-dichloriodat (30)	100
5.3.14	ω,ω -Dichloracetophenon (31)	101
5.4	Drimane	103
5.4.1	(\pm)-Albicansäure ((\pm)- 33)	103
5.4.2	(-)-Albicanol ((-)- 35)	106
5.4.3	(+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)- 36)	108
5.4.4	(-)-(5 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-Cyclozonaron ((-)- 5)	112
6	Zusammenfassung	115
7	Summary	121
8	Anhang	127
	Literatur	129
	Abbildungsverzeichnis	135
	Formelverzeichnis	139

Dank 142

Erklärung 143

1 Einleitung und Problemstellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Strukturberechnungen an synthetisch hergestellten 1,1'-Binaphthylen, der Isolierung und Synthese von bioaktiven Naphthochinonen aus dem Pilz *Mollisia caesia* Sacc. und der pazifischen Braunalge *Dictyopteris undulata* Okamura.

Im ersten Teil werden Strukturberechnungen an chiralen Binaphthylen vorgestellt. Chirale Verbindungen sind in der Lage, durch Zugabe zu einer nematischen kristallinen Flüssigkeit, in der die Moleküle entlang einer Raumrichtung orientiert sind, cholesterische Phasen zu induzieren. Das charakterisierende Merkmal dieser Phasen ist eine uniaxiale Verdrillung der Vorzugsorientierung der Flüssigkristallmoleküle. Die Ausbildung dieser Helixstruktur, die durch die Ganghöhe p charakterisiert wird, ist an das Vorhandensein einer chiralen Struktur geknüpft.

Eine für das Verständnis cholesterischer Phasen fundamentale Fragestellung ist die Art der Wechselwirkung zwischen den chiralen und nematischen Molekülen. Anders ausgedrückt: Wie wird die Helixganghöhe p der cholesterischen Phase durch die Struktur der chiralen Verdrillung beeinflusst? Das Verdrillungsvermögen (helical twisting power = HTP) chiraler Verbindungen hängt sowohl von ihrer, als auch der Struktur der nematischen Wirtsphase ab. Im Rahmen der Dissertation von Frank Brandenburger wurde eine Reihe von chiralen verbrückten 1,1'-Binaphthylen synthetisiert und ihre HTP-Werte bestimmt. Dabei sollte die Abhängigkeit der Verdrillungsstärke der 1,1'-Binaphthyle von dem Winkel Θ zwischen den beiden Naphthylebenen bestimmt werden.

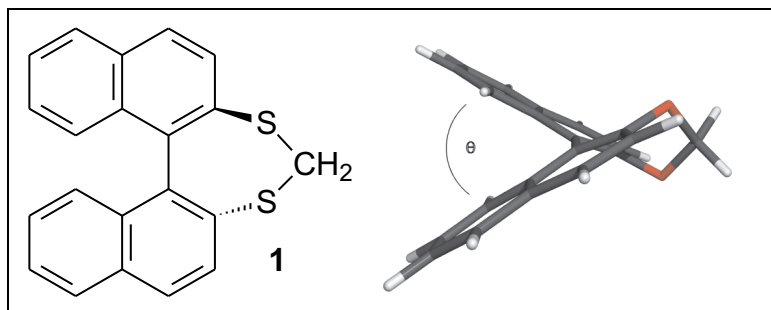
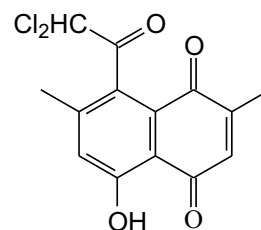


Abbildung 1: Verbrücktes 1,1'-Binaphthyl

Mit der Ermittlung dieses Winkels durch Strukturberechnungen an 1,1'-Binaphthylen beschäftigt sich der erste Teil der vorliegenden Arbeit.

Im zweiten Teil wird die Isolierung neuer Naphthochinone aus dem Pilz *Mollisia caesia* Sacc. beschrieben. Ausgehend von der Struktur dieser Metabolite werden Überlegungen zu ihrer Biosynthese angestellt. Bisher konnte aus diesem Pilz Mollisin erhalten werden [1,2], das als Strukturelemente ein p-Naphthochinonsystem und eine 2,2'-Dichloracetylseitenkette enthält, die das herausragende Merkmal dieser Verbindung ist. Die beiden Halogenatome werden im Zuge der Biosynthese durch eine Chlorperoxidase eingeführt und stammen aus dem Natriumchlorid des Nährmediums.



Mollisin (12)

Das Wirkpotenzial des Mollisins zeigt sich daran, dass mit Mollisin behandelte Äpfel auch bei niedrigen Lagertemperaturen nicht faulen. Selbst bei +4°C gelagerte Äpfel zeigen keinen Fäulnisbefall. Es gibt derzeit keine andere Verbindung, die bei ähnlich niedrigen Temperaturen diese fungizide Wirkung zeigt [3]. Pharmakologisch interessante Aktivitäten sind bisher nur wenige bekannt, da die Verbindung noch nicht in den für eine breite Untersuchung erforderlichen Mengen vorliegt. Aus diesem Grund sollte versucht werden, Mollisin zu synthetisieren.

Biologisch aktive Naturstoffe bilden seit jeher eine Grundlage für die Behandlung von Krankheiten aller Art. Es ist heute vielfach dokumentiert, dass bereits in frühen menschlichen Kulturen Arzneien pflanzlichen und tierischen Ursprungs eingesetzt wurden. Durch das Wissen um ihre Herkunft wurde die moderne Medizin entscheidend beeinflusst. Die heute zur Verfügung stehenden Methoden der Analytik und Wirkstofftestung ermöglichen viel weitgehendere Untersuchungen als noch vor wenigen Jahrzehnten und eröffnen ein unerschöpflich erscheinendes Reservoir an pharmakologisch interessanten Substanzen. Vor allem die marinen Organismen haben sich als lohnendes Forschungsgebiet erwiesen [4]. In diesem Bereich wurde eine Vielzahl neuer Verbindungen gefunden, die interessante pharmakologische Wirkungen besitzen [5]. Als Beispiel sei Mamanuthachinon (4) [6] genannt, welches toxisch gegen humane Dickdarm-Tumorzellen wirkt [7].

Zur Entwicklung neuer Pharmaka sind die Methoden der modernen organischen Chemie von entscheidender Bedeutung. Aus pflanzlichen und tierischen Organismen werden wirksame Substanzen isoliert und anschließend ihre Strukturen und pharmakologischen Eigenschaften charakterisiert. Durch die Synthese der Verbindungen werden ausreichende Mengen zur Verfügung gestellt, um umfassende Untersuchungen der Haupt- und Nebenwirkungen zu ermöglichen.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl neuer Verbindungen aus marinen Organismen isoliert [8]. Bei einigen davon handelt es sich um neue Leitstrukturen, die als Basis für strukturell verwandte Wirkstoffe dienen. Sie konnten zumeist aus Schwämmen, aber auch aus Algen isoliert werden und weisen teils hohe biologische Aktivität auf [9].

Schwämme kommen sowohl in flachen, küstennahen Gewässern als auch in tieferen Meeresregionen vor. Schwämme produzieren, wie viele marine Invertebraten, eine Vielzahl chemischer Verbindungen zur Verteidigung und zum Schutz des besiedelten Territoriums [10]. Die Biosynthese der Inhaltsstoffe wird von Mikroorganismen übernommen, die mit dem Schwamm in Symbiose leben und im Gegenzug dafür von ihm mit Nahrung versorgt werden. Die Menge an Mikroorganismen ist erheblich und kann bis zu 50% des Trockengewichtes des Schwammes erreichen. Einige hochtoxische Ver-



Dictyopteris undulata Okamura

bindungen dienen als Schutz vor Fraßfeinden und werden im Inneren des Schwammes gespeichert. Andere Verbindungen werden gezielt an das umgebende Wasser abgegeben, um Konkurrenten abzuschrecken; z.B. schwimmen junge Korallen oder Muscheln auf der Suche nach neuem Lebensraum zwischen den Korallenstöcken umher und lassen sich an geeigneter Stelle dauerhaft nieder. Es ist zu beobachten, dass von diesen Jungtieren die direkte Nähe zu Schwämmen gemieden wird. Auch Meeresalgen werden nicht von anderen Meeresorganismen überwachsen; es liegt nahe, dass auch sie über ähnliche Abwehrmechanismen verfügen. Das

Sesquiterpenchinon Cyclozonaron (**5**) wurde aus der Braunalgenart *Dictyopteris undulata* Okamura gewonnen. Im Rahmen von Voruntersuchungen zur biologischen Aktivität dieser Verbindung wurde eine Fraßhemmung gegenüber jungen Muscheln der Art *Haliotis discus Hannai* (Seeohr) festgestellt [11].

Bei Naturstoffen aus marinen Organismen werden neben Stoffklassen wie Terpenen, Polyketiden, Alkaloiden und Peptiden auch ungewöhnliche Verbindungen wie z.B. mehrfach halogenierte Aromaten beschrieben, die durch Metabolisierung der im Meerwasser enthaltenen Halogenide (Chlorid und Bromid) entstehen [4]. Eine weitere Substanzklasse, die v.a. in niederen Meeresorganismen gefunden wurde, ist die der Sesquiterpenchinone und -hydrochinone [12]. Sie setzen sich zusammen aus einem bicyclischen Sesquiterpen-Grundkörper und einem unterschiedlich substituierten Chinon- bzw. Hydrochinonteil. Einige Vertreter dieser Substanzklasse sind in Abb. 2 dargestellt.

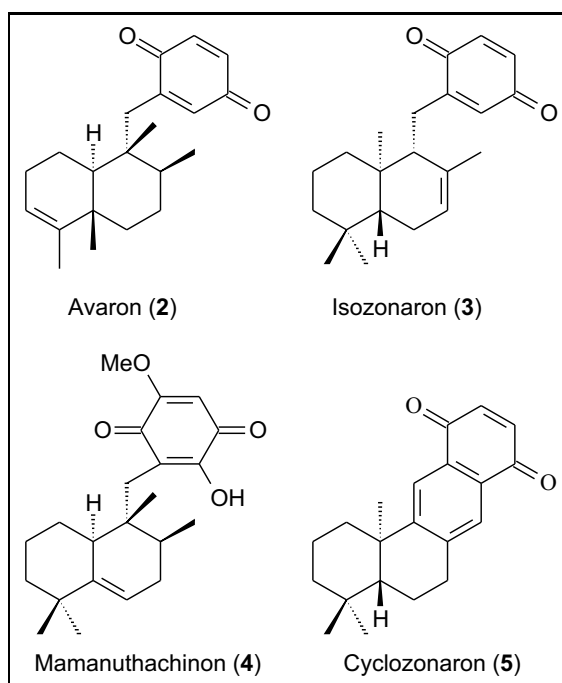


Abbildung 2: Sesquiterpenchinone aus Meeresschwämmen und Algen

Die abgebildeten Verbindungen sind in Ihrer Wirksamkeit bereits teilweise untersucht. Die interessanteste Wirkung des Avarons (**2**) liegt in der Inhibierung

der reversen Transkriptase aus HIV-1. Es hemmt damit die Replikation des Virus, vermindert also dessen Vermehrung. Es ist außerdem eine zytoprotektive Wirkung auf nicht infizierte T-Helferzellen nachweisbar [10]. Isozonaron wurde erstmals aus der Braunalge *Dictyopteris undulata* Okamura¹ isoliert [13]. Bei Exemplaren dieser Alge aus dem Golf von Kalifornien wurde ein Wirkstoffgehalt von 1‰ Isozonarol (bezogen auf die Trockenmasse) und Spuren von Isozonaron (**3**) nachgewiesen. Isozonaron (**3**) wirkt als Fraßgift gegen Fische, beispielsweise den Zahnkärpfling [14]. Über das ebenfalls aus *Dictyopteris undulata* Okamura isolierte Cyclozonaron (**5**) ist außer der bereits erwähnten Fraßhemmung gegenüber jungen Seeohrmuscheln keine weitere Aktivität bekannt.

In der Literatur gibt es mehrere Hypothesen zum Wirkungsmechanismus der Sesquiterpen-Chinone. In Analogie zum Reaktionsmechanismus der Thymidylat-Synthase oder der DNA-Methyl-Transferase wurde eine Michael-Addition von Nukleophilen (z.B. Cystein-Resten) an das α,β -ungesättigte System der Chinone postuliert [15]. Dadurch wären die beteiligten Reste im Addukt blockiert und könnten ihre biologische Funktion nicht mehr erfüllen. Durch in vitro-Tests konnte gezeigt werden, dass die Substituenten am Chinon-System für die Wirkung einer Substanz eine entscheidende Rolle spielen [16,17]. Es ist außerdem denkbar, dass das hohe oxidative Potential der Chinone zu einem Funktionsverlust einzelner Proteine führen kann [18]. Im Rahmen der in unserer Arbeitsgruppe laufenden Arbeiten zur Synthese und biologischen Aktivität von marinen Sesquiterpenchinonen sollte Cyclozonaron (**5**) dargestellt und auf seine Zytotoxizität gegenüber Humanleukämiezellen und Inhibierung der reversen Transkriptase getestet werden.

¹früher auch *Dictyopteris zonarioides* genannt

2 Strukturberechnungen an 1,1'-Binaphthylen

2.1 Der flüssigkristalline Zustand

Mit der Bezeichnung Flüssigkristall wird ein Aggregatzustand zwischen dem kristallinen Feststoff und der isotropen Flüssigkeit beschrieben. Manche Substanzen, vor allem organischer Art, durchlaufen beim Erwärmen einen fünften Aggregatzustand². Diese flüssigkristalline Phase vereint Eigenschaften des flüssigen Zustandes mit denen eines Kristalls. In der flüssigkristallinen Phase sind beispielsweise Molekülfornordnungen und andere anisotrope Eigenschaften feststellbar. Andererseits sind sie aber beweglich wie eine zähe Flüssigkeit.

Flüssigkristalline Phasen lassen sich unterscheiden in thermotrope und lyotrope Flüssigkristalle. Lyotrope Flüssigkristalle können aus gesättigten Lösungen geeigneter Verbindungen erhalten werden [19]. Bei den Thermotropen entstehen die Mesophasen durch Temperaturänderung einer reinen Substanz oder von Substanzgemischen. Thermotrope Flüssigkristalle lassen sich weiterhin einteilen in calamatische (stäbchenförmige) und discotische (scheibchenförmige) Flüssigkristalle. Calamatische Flüssigkristalle unterscheidet man wiederum in smektische, nematische und cholesterische Phasen (Abb. 3).

Die Phasen unterscheiden sich in der Anordnung der Moleküle. Nematische Phasen haben eine eindimensionale Ordnung, bei der die Moleküle mit ihren Längsachsen entlang einer Raumrichtung, gekennzeichnet durch den Direktor n , angeordnet sind. Bei smektischen Phasen mit einer zweidimensionalen Ordnung bilden die Moleküle zusätzlich quer verlaufende Schichten. Die für diese Arbeit interessante cholesterische Phase entspricht einer verdrillten nematischen Phase. Sie besitzt eine helicale Struktur mit bestimmter Ganghöhe. Der lokale Direktor (Richtung der eindimensionalen Ordnung der nematischen Phase) ist vom Direktor der Phase (Richtung der Helixachse) verschieden. Der lokale Direktor steht senkrecht auf dem Direktor der Phase und rotiert um die Helixachse [20].

²Neben kristallinen Feststoffen, Flüssigkristallen, isotropen Flüssigkeiten und Gasen existiert bei sehr hohen Temperaturen noch ein Plasmazustand, der aus geladenen Teilchen besteht.

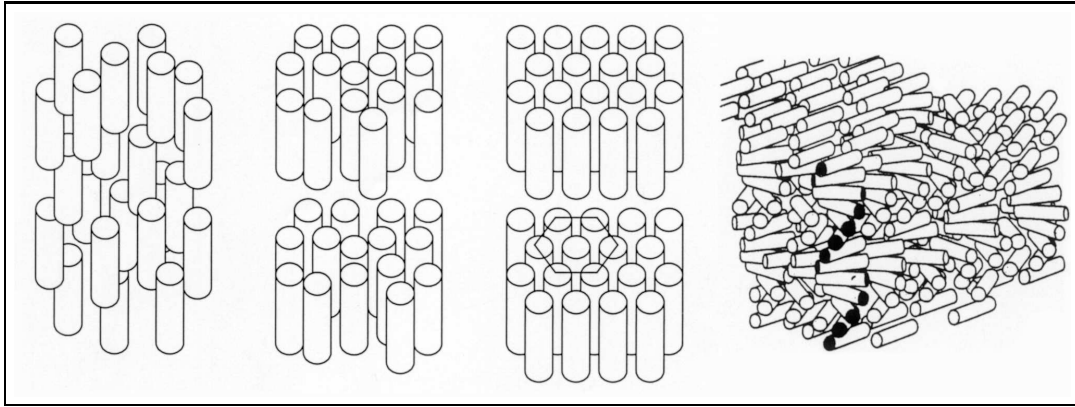


Abbildung 3: Struktur einiger flüssigkristalliner Phasen (von links): nematisch, smektisch A, smektisch B, cholesterisch

Cholesterische Phasen können aus nematischen Wirtsphasen durch Einlagerung einer chiralen Verbindung erzeugt werden. Diese Verbindung muss selbst kein Flüssigkristall sein. Der chirale Gast überträgt die Chiralität auf die nematische Wirtsphase (Chiralitätstransfer) [21] und erzeugt so die helicale Überstruktur. Dieser Vorgang wird als *chirale Induktion* bezeichnet. Größe und Vorzeichen der Ganghöhe der induzierten Helix sind nicht nur von dem chiralen Zusatzstoff abhängig, sondern auch von der Ausrichtung in der Phase und von der nematischen Wirtsphase selbst. Zur Beschreibung des Verdrillungsvermögens eines chiralen Dotierstoffs wurde die *Helical Twisting Power* (HTP) als konzentrationsabhängige Stoffkonstante eingeführt [22]:

$$(HTP)_e = \frac{1}{2} \left\{ \left(\frac{\delta p^{-1}}{\delta x_e} \right)_{x_e=0} - \left(\frac{\delta p^{-1}}{\delta x_{e^*}} \right)_{x_{e^*}=0} \right\} \quad (1)$$

wobei p die Ganghöhe der induzierten cholesterischen Phase (pitch), e^* das Enantiomer des Gastes e , x_e den Molenbruch des Gastes e und x_{e^*} den Molenbruch des Gastes e^* kennzeichnet.

Es konnte bisher keine einheitliche Beziehung zwischen der Struktur einer chiralen Verbindung und ihrer HTP gefunden werden. Bereits geringe Unterschiede in der Struktur können einen starken Unterschied der HTP in der gleichen Wirtsphase zur Folge haben.

2.2 Binaphthyle als Dotierstoffe mit axialer Chiralität

Untersuchungen der chiralen Induktion axial chiraler, verbrückter 1,1'-Binaphthyle in nematischen Wirtsphasen mit Biphenyl-Strukturelement [23] führten zu einem Modell zur Übertragung der Chiralität vom Dotierstoff auf die Wirtsphase³. Das Modell geht von einer Übertragung der Geometrie des Dotierstoffes auf die nematische Phase aus. Zur optimalen Übertragung sollen sich Dotierstoff und Wirt mit ihren Aryl-Aryl-Bindungen parallel in der Phase anordnen (Abb. 4).

Durch diese Art der Anordnung kann die Chiralität vom Dotierstoff auf das nächste Wirtsmolekül übertragen werden und von diesem auf weitere, die selbst keinen Kontakt mit dem Dotierstoff haben.

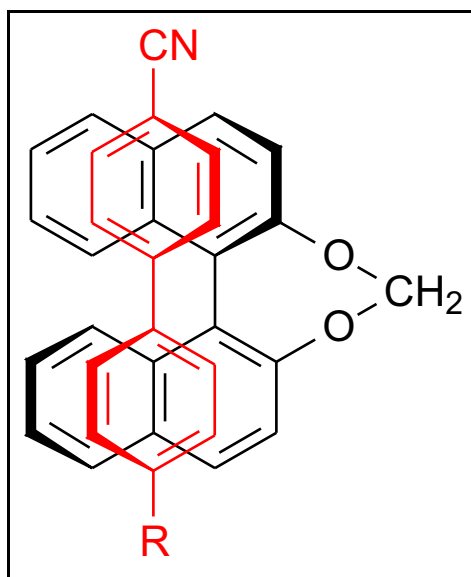


Abbildung 4: Übertragung der Chiralität des Dotierstoffes auf die nematische Wirtsphase (rot) nach Gottarelli [24]

Mit diesem Modell lassen sich auch die außerordentlich hohen HTP-Werte von verbrückten 1,1'-Binaphthylen verstehen [24], da aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit die Chiralität des Dotierstoffes auf diese Weise bis weit in die Phase hinein

³Dieses Modell ist nur im Fall von verbrückten 1,1'-Binaphthylen in eben jener nematischen Phase mit Biphenyl-Strukturelement relevant.

weitergegeben werden kann. Die Orientierung der Dotierstoffe in der Wirtsphase wurde gemessen und untersucht [25]. Es sollte nun in Kooperation mit Prof. Dr. H.-G. Kuball (Kaiserslautern) der Einfluss des Winkels Θ zwischen den beiden Binaphthyl-Ebenen des verbrückten 1,1'-Binaphthyls auf die HTP untersucht werden.

Hierfür mussten 1,1'-Binaphthyle mit unterschiedlichem Winkel Θ synthetisiert und die jeweiligen Winkel zwischen den Ebenen zweifelsfrei bestimmt werden. Als Messmethode kommt nur die Röntgenkristallstrukturanalyse in Frage, die Einkristalle der jeweiligen Verbindung erfordert. Als Verfahren zur Verringerung des apparativen und synthetischen Aufwands wird in dieser Arbeit die computergestützte Berechnung der Molekülgeometrie untersucht. Die vorherige Berechnung des Winkels erlaubte eine Vorselektion der zu synthetisierenden Verbindungen. Der Winkelbereich von 0° – 120° soll so weit wie möglich abgedeckt werden. Die Synthese der Verbindungen erfolgte im Rahmen der Dissertation von Frank Brandenburger in unserem Arbeitskreis [20].

Es existieren eine Reihe von Methoden, die eine Berechnung der Molekülgeometrie erlauben. Um ein geeignetes Verfahren zur Berechnung des Winkels zu finden, ist ein Vergleich der Methoden untereinander wenig hilfreich. Vielmehr muss zur Auswahl eines geeigneten Verfahrens ein Vergleich der Winkel Θ aus bekannten, experimentellen Werten der Röntgenkristalluntersuchungen von verbrückten 1,1'-Binaphthylen mit dem Ergebnis der Berechnung erfolgen. Neben der Auswahl eines geeigneten Berechnungsverfahrens ist auf diese Weise zusätzlich eine Abschätzung des Fehlers der Berechnung zu erwarten.

2.3 Methoden zur Berechnung des Winkels Θ

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die derzeit möglichen Methoden zur Berechnung der Geometrie von Molekülen. Manche der Verfahren liefern meist gute Ergebnisse, sind aber aufgrund sehr langer Rechenzeit auf wenige Atome beschränkt. Die hier untersuchten 1,1'-Binaphthyle haben ca. 35 bis 50 Atome (je nach Größe des Brückensubstituenten) und schließen damit bereits einige Verfahren aus. Die benötigte Rechenzeit reicht von einigen Sekunden bis

hin zu mehreren Monaten. Die zur Berechnung eingesetzten Computer sind im Kapitel „Geräte, Materialien und Methoden“ auf Seite 71 beschrieben.

Grundlage der quantenmechanischen Berechnungen ist die Schrödinger-Gleichung, in der die Existenz einer Wellenfunktion Ψ postuliert wird, die den Zustand eines Systems beschreibt. Die Schrödinger-Gleichung wird üblicherweise in folgender Form angegeben:

$$\hat{\mathcal{H}}\Psi = E\Psi \quad (2)$$

Dabei ist $\hat{\mathcal{H}}$ ein Operator und E ein Erwartungswert (der durchschnittliche Wert einer Reihe von Messungen). Meist wird als Operator der Hamiltonoperator verwendet, welcher dann als Erwartungswert die Energie des Systems liefert. Für ein einzelnes Wasserstoffatom lautet die Gleichung:

$$\left(\frac{-h^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + V(x, y, z) \right) \Psi(x, y, z) = E\Psi(x, y, z) \quad (3)$$

Auf der linken Seite der Gleichung steht der Term für die kinetische und potenzielle Energie eines Elektrons der Masse m im Feld einer positiven Kernladung. E steht für die Energie des Elektrons und Ψ stellt eine Wellenfunktion dar, welche die Bewegung des Elektrons vollständig beschreibt. Max Born postulierte 1926, dass $\Psi^2 d\tau$ die Wahrscheinlichkeit ergibt, mit der das durch die Wellenfunktion Ψ beschriebene Elektron innerhalb eines infinitesimal kleinen Volumenelements mit der Länge $d\tau$ anzutreffen ist. Lösungen der Gleichung liefern für das Wasserstoffatom die Atomorbitale. Im Gegensatz zur Wellenfunktion Ψ ist die Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Elektrons innerhalb eines Volumenelements Ψ^2 eine experimentell messbare Größe. Sie entspricht der Elektronendichte an einem bestimmten Atom und ist z.B. durch Röntgenbeugung zu ermitteln.

Da die Schrödinger-Gleichung nicht für Systeme mit mehr als einem Teilchen gelöst werden kann, müssen für die Berechnungen der Energie des Grundzustandes eines mehratomigen Moleküls Vereinfachungen der Gleichung angenommen werden. Es existieren eine Reihe von Methoden zur Berechnung der Energie eines mehratomigen Systems, welche alle auf unterschiedlichen Näherungen oder Vereinfachungen der Schrödinger-Gleichung beruhen.

2.3.1 Hartree-Fock Theorie

Die Vereinfachungen nach der Hartree-Fock Theorie stellen die Basis für nahezu alle weiteren Verfahren dar. Hierbei wird die nicht lösbare Wellenfunktion eines vielatomigen Systems als Überlagerung vieler zusammenhängender ein-Elektron Gleichungen betrachtet, die jede für sich, lösbar sind. Diese ein-Elektron Gleichungen werden als Basis-Set bezeichnet. Da ein solches Basis-Set für die Berechnung endlich sein muss, wird die (nicht lösbare) Wellenfunktion des Moleküls durch eine endliche Zahl von Wellenfunktionen ersetzt. Ein unendliches Basis-Set könnte durch wiederholte Annäherung die Wellenfunktion des Moleküls vollständig beschreiben. Durch die Endlichkeit des Basis-Sets folgt jedoch, daß die Wellenfunktion des Moleküls nie vollständig, sondern nur in Näherung beschrieben werden kann.

In der Praxis wird als Ergebnis der Berechnung nicht die Energie des Grundzustandes erhalten, sondern eine etwas höhere⁴. Die korrekte Auswahl und Zusammenstellung der Funktionen des Basis-Sets ist bestimmend für das Ergebnis der Berechnung. Je besser das Basis-Set die ursprüngliche Wellenfunktion beschreibt, desto näher wird das Ergebnis einer Berechnung an der wahren Energie des Grundzustandes liegen.

Als Basisfunktionen werden bei der Hartree-Fock Methode Gaussfunktionen eingesetzt. Um die Elektron-Elektron Wechselwirkungen zu berücksichtigen, wurden unterschiedlich zusammengesetzte Basis-Sets entwickelt. Es ist für jedes Atom eines Elements und für jedes Berechnungsverfahren ein eigenes Basis-Set erforderlich. So ist es üblich, dass für wenig genaue Berechnungsverfahren mit einfachen Anforderungen an die Basis-Sets nahezu alle Elemente abgedeckt sind. Für die komplizierten Verfahren existieren Basis-Sets jedoch nur für die Atome der ersten und zweiten Periode des PSE.

Die Bezeichnung der Basis-Sets erfolgt nach der Art und Zahl ihrer Funktionen und meist der Namen ihrer Entwickler; z.B. (STO-3G) „Slater-type-orbitals“

⁴Die Energie des Grundzustandes ist die niedrigste mögliche Energie, welche eine Berechnung liefern kann. Sie wird durch die erzwungenen Vereinfachungen bei den Berechnungen nicht erreicht.

mit 3 Gaussfunktionen pro Basisfunktion. Des Weiteren existieren sog. „split-valence“ Basis-Sets, bei denen die Funktionen für die Valenzschalen eines Atoms in zwei Komponenten aufgeteilt sind. Als Beispiel seien genannt: 3-21G (eine Basisfunktion bestehend aus drei Gaussfunktionen für die inneren Schalen und zwei Komponenten — bestehend aus zwei + einer unterschiedlichen Gaussfunktion für die Valenzschalen). Entsprechend setzt sich das 6-311G Basis-Set zusammen aus: einer Basisfunktion (6 Gaussfunktionen) für die inneren Schalen und drei Komponenten (drei + eine + eine unterschiedliche Gaussfunktion) für die Valenzschale.

Mit der Zahl der Basisfunktionen steigt der Rechenaufwand. Außerdem sind die stark differenzierten Basis-Sets (wie 6-311G) nur für eine geringe Anzahl von Atomen verfügbar.

2.3.2 Møller-Plesset Modelle

Møller-Plesset Modelle erweitern die Hartree-Fock Modelle um Korrekturfunktionen der Elektronenkorrelation. In der Hartree-Fock Theorie werden die Bewegungen der Elektronen unabhängig voneinander berechnet. Daraus folgt eine unverhältnismäßig hohe Berücksichtigung der Elektron-Elektron Abstoßung und damit eine zu hohe Gesamtenergie des Systems. Die Korrelationsenergie ist definiert als Differenz zwischen Hartree-Fock Energie und der experimentell bestimmten Energie. Møller-Plesset Modelle (MP, MP2, MP3, MP4 und weiter) berücksichtigen diese Energiedifferenz durch entsprechende mathematische Korrekturen. Diese Modelle erzielen im Ergebnis erstaunlich exakte Werte, benötigen jedoch sehr lange Rechenzeiten und sind deshalb auf sehr kleine Moleküle beschränkt.

2.3.3 Dichtefunktionale Modelle

Dichtefunktionale Modelle basieren auf einem alternativen Ansatz zur Beschreibung von Elektronenkorrelationen. Sie folgen einer Theorie [27], nach der die minimale Energie eines Viel-Elektronen-Systems in einem Coulomb-Feld sich durch eine Funktion der Elektronendichte beschreiben lässt. Die Ermittlung der Elektronendichtefunktionen erfolgt empirisch und unter Einbeziehung diverser Verein-

fachungen. Die verschiedenen Modelle werden wieder nach den Entwicklern benannt, die die entsprechenden Gleichungen erstmals ermittelt haben. Ein einfaches Modell (SVWN) basiert auf den Beschreibungen von Slater, Vosko, Wilk und Nusair. Ein weitergehendes Modell, welches zusätzlich inhomogene Elektronendichten berücksichtigt (BP) wurde von Becke und Perdew vorgeschlagen.

Der große Vorteil der dichtefunktionalen Modelle liegt in dem geringeren Bedarf an Rechenzeit gegenüber Hartree-Fock Modellen. Dies ermöglicht vor allem Rechnungen an großen Molekülen bei ähnlicher Genauigkeit wie bei Hartree-Fock Modellen.

2.3.4 Semi-empirische Modelle

Bei den semi-empirischen Modellen handelt es sich um stark vereinfachte Versionen des Hartree-Fock Modells. Innere Schalen eines Atoms werden als fixiert betrachtet und in der Berechnung durch einen festen Term ersetzt. Außerdem werden die Funktionen für die Valenzschale weiter vereinfacht. Die bedeutendste Vereinfachung besagt, dass sich Orbitale von verschiedenen Atomzentren nicht überlappen. Durch Einbeziehung experimenteller Werte (z.B. für die Atomabstände) wird dann quasi eine Eichung der Gleichungen an der Realität mittels entsprechender Korrekturfaktoren erreicht. Die als AM1 (Austin Modell 1, zweite Parametrisierung des MNDO⁵ Modells) PM3 (dritte Parametrisierung des MNDO Modells) bezeichneten Methoden verwenden beide die gleichen Vereinfachungen, aber unterschiedliche Korrekturen. Die Unterschiede liegen in der Berechnung der als fixiert betrachteten inneren Schalen der Atome. Beide Modelle bewähren sich gut, haben aber in manchen Fällen noch Probleme⁶.

⁵MNDO = *modified neglect of diatomic overlap*. Einfaches Modell von 1970, welches Berechnungen mit damals verfügbaren Rechnern erlaubte.

⁶So wird beispielsweise die Rotationsbarriere einer Amid-Bindung oft viel zu gering bewertet. Als Korrektur wird die Einführung eines empirischen Rotationspotenzials diskutiert [26]

2.3.5 Mechanistische Modelle

Diese einfachen Modelle basieren auf experimentellen Befunden. Es wird die Größe der Atome, die Bindungslänge zu Nachbaratomen und der Bindungswinkel abhängig vom Hybridisierungsgrad berücksichtigt. Die Atome werden dann zu einem starren Modell verbunden. Die Geometrie eines Moleküls kann aufgrund dieser Größen in meist guter Näherung geschätzt werden. Zusätzliche Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken, Coulomb- und van-der-Waals Kräfte oder Mesomerie werden jedoch nicht berücksichtigt.

2.3.6 Experimentelle Modelle

Es sind neben den genannten Methoden noch weitere Modelle bekannt. So kann auf der Basis einer Datenbank von experimentellen Röntgenstrukturdaten die räumliche Umgebung eines Atoms innerhalb eines Moleküls in Abhängigkeit aller wirkenden Kräfte postuliert werden. Diese Schätzung auf der Basis einer großen Anzahl von experimentellen Daten wird durch ein computersimuliertes neuronales Netz mit hoher Genauigkeit durchgeführt und übertrifft in manchen Fällen die Ergebnisse von aufwendigen Simulationen. Die Ergebnisse hängen jedoch stark vom Vorhandensein entsprechender Vergleichsdaten ab. Diese Methode befindet sich noch im Versuchsstadium [28].

Als weitere interessante Möglichkeit zur Berechnung sei die Publikation von J. Douglas [29] genannt. Es wird eine Formulierung der Quantenmechanik, insbesondere der Schrödinger-Gleichung, mittels mehrdimensionaler Tensorgleichungen postuliert. Die Lösungen zur Ermittlung der Energie des Grundzustandes eines Moleküls sind vorgestellt und anhand vergleichender Berechnungen belegt. Obwohl die Theorie als solche neu ist, sind mit den nach den Gleichungen erzeugten Computerprogrammen sehr gute Ergebnisse zu erzielen. Die Rechenzeit für große Moleküle liegt teilweise erheblich niedriger als bei etablierten Programmen. Andererseits steigt der Speicherplatzbedarf während der Rechnung erheblich. Diese experimentelle Software wird mittlerweile kommerziell weiterentwickelt.

2.4 Ergebnisse der Berechnungen des Winkels Θ an verbrückten 1,1'-Binaphthylen

Zur Ermittlung eines geeigneten mathematischen Modells werden Molekülstrukturen, bei denen der gesuchte Winkel aus Röntgenkristallstrukturanalysen bekannt ist, mit den verschiedenen Methoden berechnet. Die Strukturen der bekannten Verbindungen sind in Abb. 5 dargestellt.

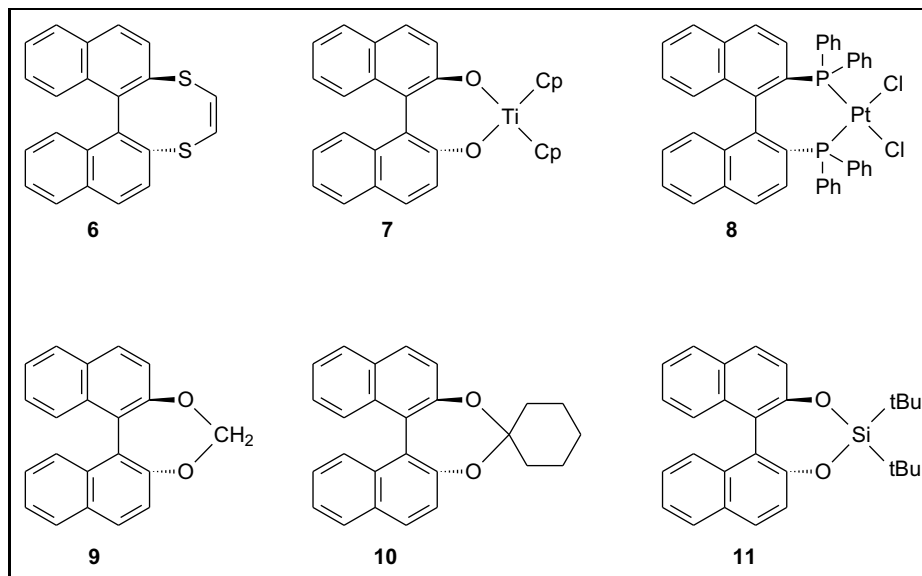


Abbildung 5: Molekülstrukturen mit bekannten Winkeln aus der Röntgenkristallstrukturanalyse

Die Ergebnisse der Berechnungen sind in der Tabelle auf Seite 128 zusammengestellt. Θ ist der Winkel zwischen den Normalvektoren der beiden mittleren Naphthylebenen, ϕ_1 bezeichnet den Diederwinkel C2,C1,C1',C2' und ϕ_2 bezeichnet den Diederwinkel zwischen C10, C1, C1',C10'. In der Spalte *Modell* ist das jeweils verwendete Rechenmodell angegeben. Bei MMFF (Merck Molecular Force Field) handelt es sich um ein einfaches, mechanistisches Modell, die beiden folgenden (AM1 und PM3) sind die semiempirischen Modelle mit Basis-Sets für nahezu alle Atome. Für die daran anschließenden Hartree-Fock (HF) und Dichtefunktionalen (DF) Modelle existieren Basis-Sets nicht für alle Atome – v.a. schwere Metallatome wie Paladium oder Platin sind nicht abgedeckt und können somit

nicht berechnet werden. Die vorletzte Zeile enthält Berechnungen nach dem sehr aufwendigen Moeller-Plesset Modell 2. Diese Berechnungen stellen entsprechend hohe Anforderungen an die verwendeten Rechner⁷. In der letzten Zeile ist der exakte Wert des Winkels nach der Röntgenkristallstrukturanalyse angegeben. Die Daten aus der Röntgenkristallstrukturanalyse für die Winkel der Verbindungen **6** – **11** wurden der Literatur entnommen [30–33].

Wie aus den Werten in der Tabelle **1** auf Seite 128 ersichtlich ist, liefern die unterschiedlichen Modelle Ergebnisse, die teilweise stark vom tatsächlichen Wert des Winkels aus der Röntgenkristallstrukturanalyse abweichen. Durchgehend gute Ergebnisse liefern die Berechnungen nach dichtefunktionalen Modellen mit aufwendigen Korrekturen wie z.B. das Modell DF pBP/DN**. Einfache Dichtefunktionale Modelle (SVWN/DN* und pBP/DN*) ergeben zu große Abweichungen von den tatsächlichen Winkeln. Ähnliches ergibt sich bei einfacheren Hartree-Fock Modellen wie STO-3G. Auch hier sind die Abweichungen zu groß. Zwar stimmen die für Verbindung (**6**) nach HF STO-3G bis HF 6-31G* berechneten Werte sehr gut mit den RSA-Werten überein; bei anderen Verbindungen (**7**, **11**) ist das jedoch nicht der Fall und somit sind diese Methoden nicht zuverlässig. Höhere Hartree-Fock Modelle (HF 6-31+G*, HF 6-311 G*, HF 6-311+G*) sind in den zur Verfügung stehenden Basis-Sets noch zu stark beschränkt und lassen derzeit keine Berechnungen an Metallen oder Silizium zu. Das aufwendige MP2 Verfahren ist für Moleküle in der Größenordnung der hier vorliegenden, verbrückten 1,1'-Binaphthyle aufgrund der langen Rechenzeit ungeeignet. Genauere Møller-Plesset Modelle (MP3, MP4) steigern den Rechenaufwand nochmals erheblich und bleiben damit auf sehr kleine Systeme beschränkt. Sie wurden daher von vornherein ausgeschlossen.

Erstaunlich gute Ergebnisse lassen sich mit dem semi-empirischen PM3 Modell erzielen. Die Abweichungen vom tatsächlichen Winkel liegen bei den hier vorgestellten Verbindungen bei 1,0° für Verbindung **6**, 0,7° für Verbindung **7**, 1,1° für Verbindung **8**, 1,2° für Verbindung **9**, 2,3° für Verbindung **10** und 1,5° für Verbindung **11** (jeweils für den Winkel ϕ_1 berechnet). Die Rechenzeiten liegen

⁷Für die Berechnung von Verbindung **6** nach MP2 wird auf einer sgi Octane mit 300MHz R12000 CPU/2MB Cache und 1GB RAM eine Rechenzeit von ca. 3 Monaten benötigt.

Modell	6			7			8			9			10			11		
	$\phi 1$	$\phi 2$	Θ	$\phi 1$	$\phi 2$	Θ	$\phi 1$	$\phi 2$	Θ	$\phi 1$	$\phi 2$	Θ	$\phi 1$	$\phi 2$	Θ	$\phi 1$	$\phi 2$	Θ
MMFF	84,7	86,0	86,2	74,6	80,3	79,2	73,3	79,0	75,4	60,2	55,3	61,6	58,9	55,8	61,4	61,0	63,1	65,8
AM1	79,3	83,0	82,9	—	—	—	—	—	—	54,6	46,6	56,7	62,6	57,0	61,5	58,5	53,7	60,0
PM3	80,8	83,2	83,6	66,7	63,7	65,6	73,2	74,8	75,1	58,6	52,6	55,2	57,6	53,8	54,9	62,9	63,1	65,8
HF STO-3G	78,3	73,8	76,4	55,3	53,7	59,6	—	—	—	57,0	48,8	55,9	55,8	48,2	56,2	57,9	55,1	61,1
HF 3-21G(*)	78,6	74,4	76,8	58,4	59,2	63,3	—	—	—	56,9	52,6	57,9	56,9	52,3	58,8	57,4	58,1	62,0
HF 6-31 G*	78,2	74,8	77,3	—	—	—	—	—	—	57,0	49,3	56,6	56,7	49,3	57,7	58,0	57,1	62,4
HF 6-31 G**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	55,7	49,0	56,6	—	—	—
HF 6-31+G*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
HF 6-311 G*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	56,5	49,7	57,6	—	—	—
HF 6-311+G*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
DF SVWM/DN*	72,7	67,0	69,8	66,6	64,7	74,3	73,4	76,0	72,0	53,0	48,1	53,4	52,8	49,3	52,9	57,9	56,3	61,7
DF SVWN/DN**	72,2	70,5	72,2	64,6	63,7	71,2	—	—	—	60,2	55,3	61,6	55,9	49,9	57,6	57,8	56,3	62,7
DF pBP/DN*	73,8	70,0	72,9	59,2	61,9	63,4	—	—	—	55,3	50,2	58,1	54,9	51,6	57,2	58,8	57,5	64,1
DF pBP/DN**	75,6	74,1	77,4	69,2	71,0	69,2	—	—	—	55,2	50,2	57,6	56,4	54,5	57,0	59,5	56,3	61,7
MP2 6-31G+	82,5	86,7	84,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
RSA	79,8			67,4			72,1			59,8			59,9			64,4		

Tabelle 1: Berechnete und durch Röntgenkristallstrukturanalyse ermittelte Winkel $\phi 1$, $\phi 2$ und Θ der verbrückten Binaphthyle **6** – **11**

bei 1-5 Minuten für Verbindungen ohne Metallatom und bei 10-20 Minuten bei Metallkomplexen. Die Berechnungen nach dem zweiten semi-empirischen Modell (AM1) zeigen deutlich größere Abweichungen vom tatsächlichen Winkel. Auch das Dichtefunktionale Modell pBP/DN** liefert gute Übereinstimmungen mit den RSA-Daten. Hier werden die besten Ergebnisse beim berechneten Winkel Θ gefunden. Die Abweichungen von den RSA-Daten liegen bei 2,4° für Verbindung **6**, 1,8° für Verbindung **7**, 2,2° für Verbindung **9**, 2,9° für Verbindung **10** und 2,7° für Verbindung **11** (keine Daten für Verbindung **8** wegen fehlendem Basis-Set). Das pBP/DN**-Modell ist von der Rechenzeit her deutlich aufwendiger als PM3. Es werden Rechenzeiten von ca. 10 Tagen für Verbindungen ohne Metallatom und ca. 20 Tage für Metallkomplexe benötigt. Damit eignet sich vor allem das PM3-Modell für die vorherige Berechnung von Diederwinkeln an verbrückten 1,1'-Binaphthylen. Eine Tabelle mit nach PM3 berechneten Winkeln einiger Verbindungen befindet sich im Anhang A auf Seite 127. Mit diesen Berechnungen ist es möglich, die Größe des Winkels zwischen den Binaphthylebenen mit hinreichender Genauigkeit zu ermitteln und dann eventuell eine Synthese zu planen.

3 Isolierung von Mollisin, Mollisin A und Mollisin B aus *Mollisia caesia* Sacc. und Untersuchungen zur Synthese von Mollisin

3.1 Isolierung und Strukturbestimmung von Mollisin, Mollisin A und Mollisin B

Der im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Rohextrakt von *Mollisia caesia* Sacc. wurde von Prof. Dr. Siegfried John, Bitterfeld, zur Verfügung gestellt. Die Kultivierung des Pilzes erfolgte auf Malzextraktagar, wobei keine Konidien- oder Sporenbildung stattfand. Bei der Anzucht in Schüttelkolben muss beachtet werden, dass der Pilz extrem scherempfindlich ist, so dass Rundkolben bei niedriger Rotation verwendet wurden. Vor der Extraktion erfolgte ein Homogenisierungsschritt

zur Steigerung der Ausbeute. Dieser Aufarbeitungsschritt bewirkte eine Zerkleinerung der Mycelflocken und Kugeln. Damit ergab sich eine Ausbeutesteigerung von bis zu 20 %, da die Extraktion der intrazellulär vorhandenen Substanzen verbessert wurde. Als Extraktionsmittel wurde Chloroform verwendet, wobei es zur Bildung einer stabilen Emulsion kam, die erst in der Zentrifuge zerstört werden konnte. Das zu untersuchende Substanzgemisch konnte aus der Chloroformphase durch Einengen erhalten werden. Die Untersuchung des Substanzgemisches mittels analytischer Dünnschichtchromatographie ergab neben einer Hauptverbindung wahrscheinlich noch zwei Nebenprodukte. Erst der Einsatz der HPLC ermöglichte die vollständige Trennung der drei Verbindungen. Das HPLC-Spektrum eines analytischen Laufes ist in Abb. 6 dargestellt. Die Retentionszeiten der Verbindungen liegen bei 10,2 min für Mollisin (**12**), 15,3 min für Mollisin A (**13**) und 18,7 min für Mollisin B (**14**).

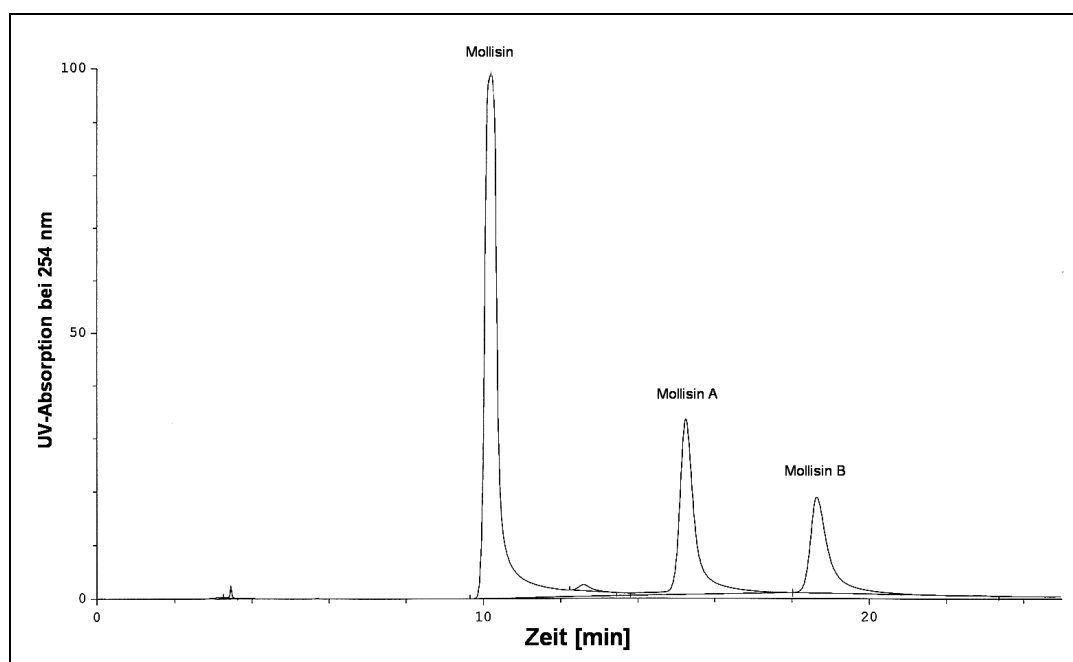


Abbildung 6: HPLC-Spektrum der Trennung des Rohextraktes aus *Mollisia caesia* Sacc. mit Retentionszeiten, LiChrospher®-100, 5µm, Hexan/EE 9:1

In Abb. 7, Seite 28, ist das Elutionsprofil gegen die Wellenlänge der UV-Absorption (Achse S) dargestellt. Diese Art der Messwerterfassung zeigt neben der Retentionszeit (Achse T) das zur jeweiligen Verbindung passende UV-Absorptionsspektrum (Achse L).

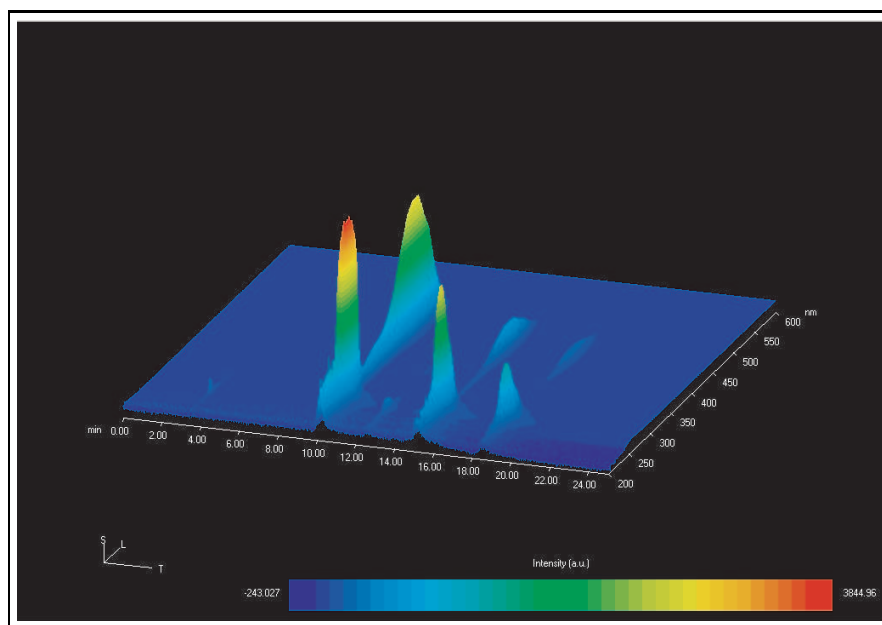


Abbildung 7: HPLC-Spektrum des Rohextraktes; Darstellung des Elutionsprofils gegen die Wellenlänge. Das UV-Absorptionsspektrum der Verbindungen ist entlang Achse L zu sehen.

Die drei Substanzen werden mit Hilfe der Massenspektroskopie und ein- und zweidimensionaler NMR-Experimente charakterisiert.

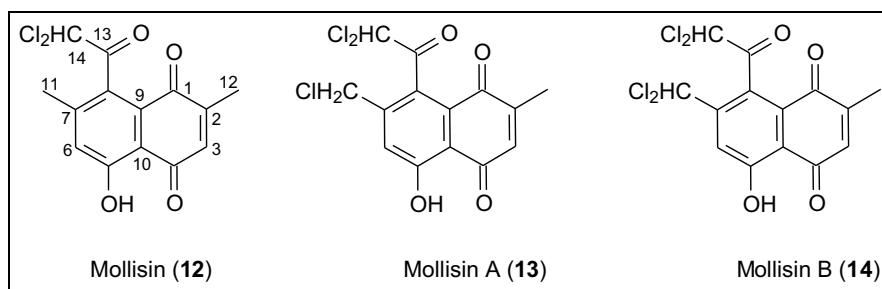


Abbildung 8: Verbindungen aus dem Rohextrakt von *Mollisia caesia* Sacc.

In den Massenspektren von Mollisin (**12**), Mollisin A (**13**) und B (**14**) besitzen die Molpeaks bei m/z 312, 346 und 380 nur geringe Intensität. Die Basispeaks bei m/z 229, 263 und 297 resultieren aus der α -Spaltung $[M - 83]^+$, wobei 83 dem Radikal $\cdot CHCl_2$ entspricht. Das 1H -NMR Spektrum von Molli-

sin zeigt vier Signale im Tieffeldbereich bei δ 12,07 (5-OH), 6,83 (H-3), 7,17 (H-6) und 6,30 (CHCl_2), die nicht untereinander koppeln und gut mit Literaturwerten übereinstimmen [2]. Die Resonanzen der beiden Methylgruppen 12 und 11 wurden bei δ 2,15 und δ 2,41 gefunden. Die Monochlor- bzw. Dichlorsubstitution der 11- CH_3 Gruppe von Mollisin in Mollisin A bzw. Mollisin B führt zu einer Tieffeldverschiebung des H-6 Signals von δ 7,17 in Mollisin zu δ 7,61 in Mollisin A und δ 7,97 in Mollisin B. Das 11- CH_2Cl - und 11- CHCl_2 -Signal in Mollisin A und B wird bei δ 4,57 und δ 6,61 beobachtet. Die HMBC-Kreuzsignale 11- CH_2Cl (4,57)/C-7 (144,4), 11- CH_2Cl (4,57)/C-6 (125,9) in Mollisin A (**13**) und 11- CHCl_2 (6,61)/C-7 (147,0), 11- CHCl_2 (6,61)/C-6 (125,0) in Mollisin B (**14**) beweisen die 11-Monochlormethylgruppe von Mollisin A und die 11-Dichlormethylgruppe von Mollisin B. Die Zuordnung der C-1 Signale von **12** – **14** gelingt durch die HMBC Kreuzpeaks 12- CH_3 /C-1 (2,15)/(186,0) **12**, (2,17)/(185,7) **13** und (2,18)/(185,5) **14**. Damit müssten die in der Literatur [35] für C-1 und C-4 von Mollisin angegebenen chemischen Verschiebungen δ 189,3 und δ 186,0 ausgetauscht werden. Durch die HMBC-Kreuzsignale 5-OH (12,09)/C-10 (114,0) von Mollisin A (**13**) und 5-OH (12,08)/C-10 (115,5) von Mollisin B (**14**) lässt sich das Signal von C-10 zuordnen.

Frühere Untersuchungen der Pilzextrakte lieferten keine Hinweise auf die beiden neuen Metaboliten **13** und **14**. Als mögliche Erklärung kann die damals übliche Trennung mit präparativer Dünnschichtchromatographie herangezogen werden [35]. Die Trennleistung dieser Methode ermöglicht nur die Abtrennung des Mollisins von weiteren Verunreinigungen, nicht jedoch die Trennung der beiden neuen Verbindungen. Des Weiteren lieferten zurückliegende Untersuchungen des Pilzextraktes mittels HPLC zwar reines Mollisin, nicht jedoch die beiden neuen Metabolite [36]. Der Grund dafür liegt vermutlich in der üblicherweise bei der HPLC eingesetzten RP-Säule (Umkehrphasen-Säule). Mit dieser sind die beiden neuen Metabolite nur schwierig zu trennen. Ein HPLC-Spektrum des Rohextraktes von *Mollisia caesia* Sacc. auf RP-Phase ist zum Vergleich in Abb. 9 zu sehen. Möglich wurde die Trennung der neuen Verbindungen erst durch Einsatz von LiChrospher®-100 Hochleistungssäulen (SiO_2 , Normalphase).

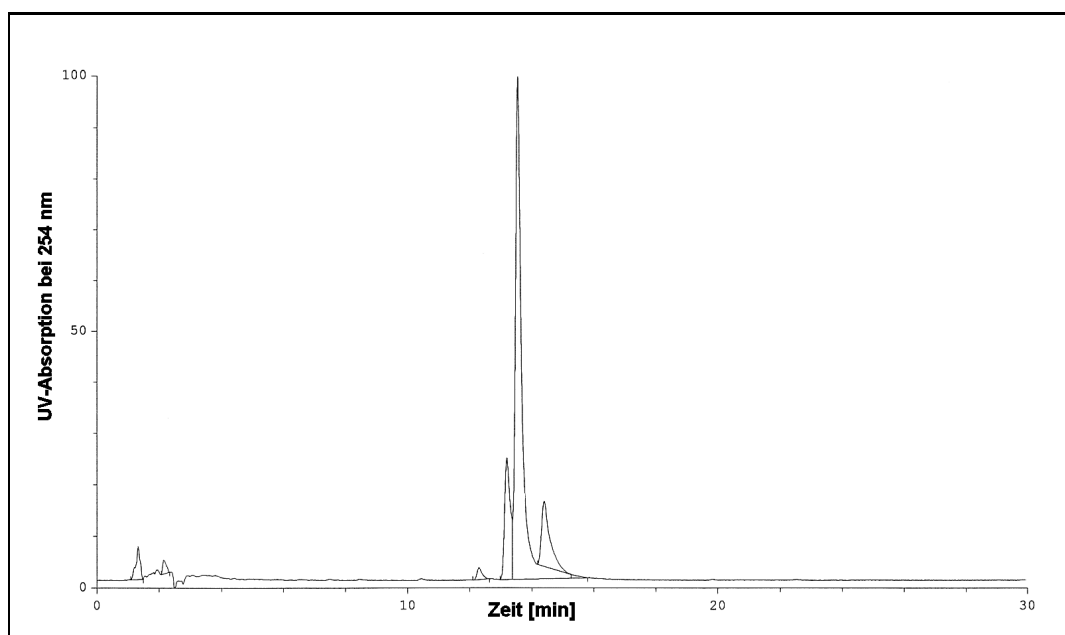


Abbildung 9: HPLC-Spektrum der Trennung des Rohextraktes aus *Mollisia caesia* Sacc. auf RP-Phase, Zorbax SB-C18, 3,5 μm , Wasser/Methanol, Gradient.

Durch Einsatz eines korrespondierenden Säulenpaares konnten die Verhältnisse der mobilen Phase vom analytischen auf den präparativen Maßstab übertragen werden. Die Trennung gelang über eine präparative Normalphasen-Säule in 22 Durchläufen (siehe Seite 76).

3.2 Biosynthese des Mollisins

Es wurden bereits Untersuchungen zur Biosynthese des Mollisins publiziert [36]. Durch verschiedene Experimente mit ^{13}C -markiertem Acetat konnte die Herkunft des Mollisins aus dem Polyketidweg nachgewiesen werden [37]. Der Polyketidweg läuft in Pilzen, Mikroorganismen und höheren Pflanzen zur Synthese von Verbindungen wie z.B. Flavonoiden oder Anthracyclinen ab. Die Bildung der Polyketosäuren erfolgt in Analogie zur Fettsäuresynthese, jedoch ohne die reduktive Entfernung der Ketofunktionen. Ausgangsverbindungen für den Polyketidweg in Pilzen sind Acetat und Malonat [38].

In Abb. 10 sind vier Möglichkeiten zum Aufbau des Mollisin-Grundkörpers aus Polyketidketten abgebildet. Die Bildung des Ringsystems erfolgt formal durch

Wasserabspaltung unter Katalyse der Polyketid-Synthase, einem Multienzymkomplex zum Aufbau (Transferase) und zur Kondensation (β -Ketoacetyl-Synthase) der Kette(n).

Neuere Untersuchungen [38] konnten das ^{13}C -Markierungsmuster im Mollisin eindeutig identifizieren. Für den Aufbau des Grundkörpers bleiben nur noch zwei Möglichkeiten übrig. Das Markierungsmuster legt zwar die Richtung der Polyketidkette bei der Biosynthese fest, ermöglicht jedoch keinen Rückschluss darauf, ob die Biosynthese ausgehend von einer (Route 1) oder zwei Polyketidketten erfolgt (Route 2).

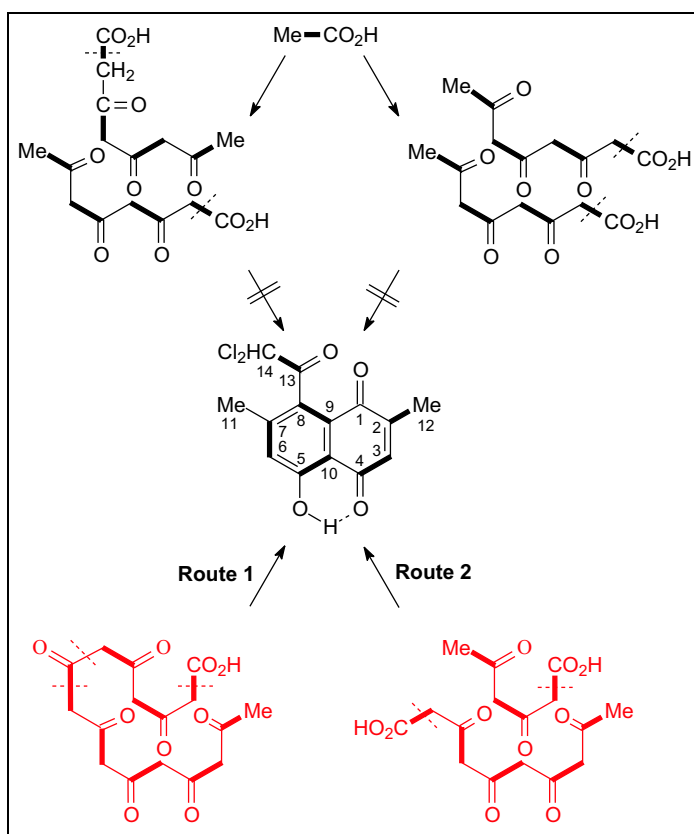


Abbildung 10: Biosynthese des Mollisins. Durch Identifizierung des ^{13}C -Markierungsmusters im Mollisin bleiben nur die beiden rot gezeichneten Routen 1 und 2 übrig.

Die Einführung der beiden Chloratome erfolgt durch eine Chlorperoxidase. Im Falle der Biosynthese aus einer durchgehenden Polyketidkette (Route 1) muss abschließend noch eine Ketogruppe eliminiert werden (Abb. 11).

Es ist bekannt, dass Chlorperoxidasen Verbindungen als Substrate benötigen, welche Zentren mit hoher Nukleophilie aufweisen [39, 40]. Außerdem sind Chlorperoxidasen wenig substratspezifisch [41, 42]. Als chlorierendes Agens ist Hypochlorit oder sogar Cl_2 denkbar, die aus Wasserstoffperoxid und Chlorid-Ionen unter Enzymkatalyse gebildet werden [43].

Bei der Variante der Biosynthese mittels einer durchgängigen Kette (Route 1, Abb. 10) sind die Protonen an Position C-14 durch die Nachbarschaft von zwei Ketogruppen aktiviert. Diese Position wird das primäre Ziel der Chlorperoxidase für die Chlorierung darstellen. Es ist eher unwahrscheinlich, dass bei Route 2 die endständige Methylgruppe (C-14) der zweiten Polyketidkette chloriert wird.

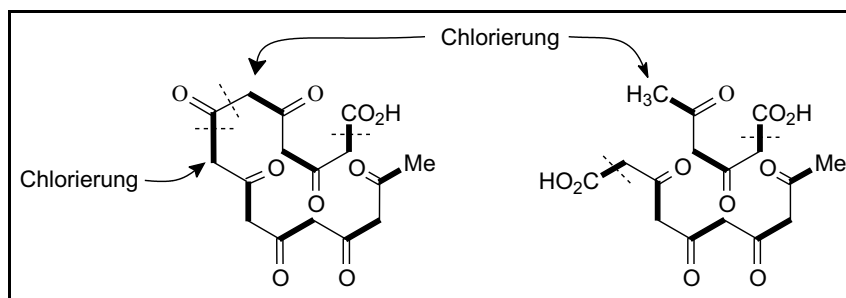


Abbildung 11: Abschließende Chlorierung durch eine Chlorperoxidase

Die Aktivierung der Protonen dieser Methylgruppe erfolgt nur durch eine benachbarte Ketogruppe (Abb. 11). Dies ist üblicherweise nicht ausreichend für die Chlorierung durch eine Chlorperoxidase. Jedoch ohne detaillierte Untersuchung der Aktivität der speziell in *Mollisia caesia* Sacc. vorkommenden Chlorperoxidase ist eine solche Möglichkeit nicht prinzipiell auszuschließen.

Die Bildung der beiden Derivate Mollisin A und B ist ein deutlicher Hinweis auf die Biosynthese nach Route 1. Die Aktivierung der Protonen am späteren C-11 des Mollisins durch zwei benachbarte Ketogruppen lässt diese Position ebenfalls als geeignetes Ziel der Chlorperoxidase erscheinen. Betrachtet man Route 2, so wird deutlich, dass in diesem Fall die Position an C-11 nicht durch zwei benachbarte Ketogruppen, sondern nur durch eine Keto- und eine Säuregruppe aktiviert wird, was eine Chlorierung in dieser Position sehr erschwert.

Im Falle des Vorhandenseins einer Chlorperoxidase mit Funktionalität zur Chlorierung von Methylgruppen an Aromaten und Chinonen wäre als Nebenprodukt eine zusätzlich in C-12 Position chlorierte Verbindung zu erwarten. Diese wurde bisher nicht gefunden.

Außerdem gibt es keine vernünftige Erklärung für die nur 2-fache Chlorierung in Position C-14 von Mollisin bzw. Mollisin A/B. Wird als Substrat der Chlorperoxidase eine endständige Methylgruppe akzeptiert, sind zumindest als Nebenprodukte 1- und 3-fach chlorierte Verbindungen zu erwarten. Auch diese sind nicht nachgewiesen.

Interessante Ergebnisse zur Biosynthese erbrachte die Verfütterung von deuteriertem Acetat an *Mollisia caesia* Sacc. Diese Arbeiten wurden von mehreren Arbeitsgruppen am *National Research Council of Canada*, der *Dalhousie University* und der *University of Pittsburgh* durchgeführt [44].

Die Markierung mit deuteriertem $[2-^2\text{H}_3]$ -Acetat und anschließende Aufnahme der ^1H - sowie ^2H -NMR-Spektren ergab eine sehr hohe Deuterium-Konzentration im gebildeten Mollisin an Position C-12. Diese hohe Deuterium-Konzentration bezeichnet immer den Startpunkt einer Polyketidkette in der Biosynthese. Es kommt zur reversiblen Bildung von Malonyl-Coenzym A aus Acetyl-Coenzym A durch die Acetyl-Coenzym A-Carboxylase im Zuge des Kettenaufbaus der Polyketidkette. Rein formal wird die Kette aus Acetat-Einheiten aufgebaut. Jedoch ist zur Knüpfung der Bindung Energie notwendig, welche durch Abspaltung von CO_2 aus Malonyl-CoA gewonnen wird. Der Einbau eines Acetates in die Polyketidkette bedingt also die vorherige Überführung des Acetates in Malonyl-CoA (vgl. Fettsäuresynthese [45]). Nur die Methylen-Protonen des Malonyl-CoA sind jedoch durch ihre Acidität austauschbar mit Protonen des Lösungsmittels. Protonen des Acetyl-CoA tauschen nicht aus. Dies erklärt die hohe Deuterium-Konzentration am Anfang einer Polyketidkette (sofortiger Einbau, wenig Austausch) und die geringe Konzentration innerhalb der Kette (vorher gebildetes Malonyl-CoA hat viel Zeit zum Austausch in Lösung).

Eine Biosynthese des Mollisins nach Route 2 über zwei getrennte Polyketidketten hätte einen zweiten Kettenstartpunkt an C-14 und damit eine hohe Konzentra-

tion von Deuterium in dieser Position zur Folge. Dies wird nicht beobachtet. Route 2 bleibt jedoch immer noch denkbar, wenn die Chlorierung bereits vor Bildung der Kette angenommen wird. Eine bereits zweifach chlorierte und aktivierte Acetat-Einheit ($\text{Cl}_2\text{CH-CO-S-CoA}$) könnte Kettenstarter für die zweite Polyketidkette sein. Eine solche Starter-Einheit könnte vorhandenes Deuterium bei der Bildung oder nach Kettenstart austauschen (hohe Acidität des verbliebenen Protons durch zwei Chloratome am gleichen Kohlenstoff) und wäre demnach nicht mehr als Kettenstartpunkt zu erkennen. Um herauszufinden, ob Dichloressigsäure als Precursor dienen kann, wurde die deuterierte Form ($\text{Cl}_2\text{CD-CO-CO}_2\text{H}$) zu einer Kultur von *Mollisia caesia* Sacc. gegeben und das daraus resultierende Mollisin untersucht [44]. Es wurde kein Einbau der markierten Verbindung in Position 14 des Mollisins festgestellt. Obwohl dieses Ergebnis vermuten lässt, dass Dichloressigsäure nicht eingebaut wird, ist es noch immer nicht der Beweis für die Biosynthese nach Route 1. Es ist denkbar, dass die deuterierte Dichloressigsäure entweder nicht durch Coenzym A aktiviert werden kann, oder dass sie einfach nicht die Membran der Zellen passieren kann, um eingebaut zu werden [44].

Die isolierten Verbindungen Mollisin A und B zeigen, dass die Chlorierung erst nach Aufbau des Grundgerüsts erfolgt. Durch Einbau von Dichloressigsäure beim Kettenstart ist eine Chlorierung in Position 11 von Mollisin A und B nicht zu erklären, da diese Position das Ende der C-10 Kette in Route 2 darstellt⁸.

Damit ist die Biosynthese des Mollisins und seiner Derivate Mollisin A und B erklärt. Eine abschließende Bestätigung dieses Biosyntheseweges ist durch Identifizierung und Charakterisierung der Chlorperoxidase möglich.

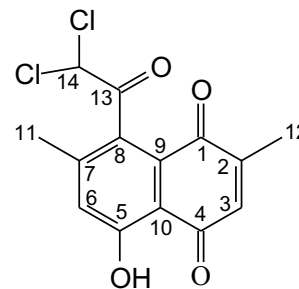
3.3 Untersuchungen zur Synthese von Mollisin

3.3.1 Übersicht über die Synthese des Mollisins

Überlegungen zur Synthese des Mollisins führen zu einer dreiteiligen Synthesestrategie. Erstes Ziel ist der Aufbau des Ringsystems mit den beiden Methyl-

⁸Dies wurde durch die Ergebnisse der ^{13}C -Markierung bewiesen.

gruppen, die sich zu einem späteren Zeitpunkt in der Syntheseroute nicht mehr selektiv einführen lassen. Das zweite Syntheseziel ist die Einführung oder der Aufbau des dichlorierten Substituenten und schließlich die Oxidation zum 1,4-Naphthochinonsystem und die Entfernung aller noch verbliebenen Schutzgruppen. Vorversuche ermöglichten die Festlegung dieser Reihenfolge. Bei der Isolierung von Mollisin zeigte sich, dass die dichlorierte Seitenkette den empfindlichsten Teil des Moleküls darstellt und leicht nucleophil angreifbar ist. Jedoch ist auch das 1,4-Naphthochinonsystem unter den Reaktionsbedingungen der Einführung bzw. Chlorierung der Seitenkette nicht stabil. Im Gegensatz dazu existiert mit der Oxidation durch Sauerstoff unter Katalyse von Salcomin [61] eine schonende Oxidationsmethode, bei der die Seitenkette im Wesentlichen erhalten bleibt.



Mollisin (12)

Ein für die Synthese des Mollisins notwendiges Naphthalin oder Naphthochinon mit passenden Methylsubstituenten ist nicht käuflich. Der notwendige Aufbau aus einem einkernigen Aromaten kann durch zwei Verfahren erfolgen. Beide werden im Verlauf dieser Arbeit vorgestellt.

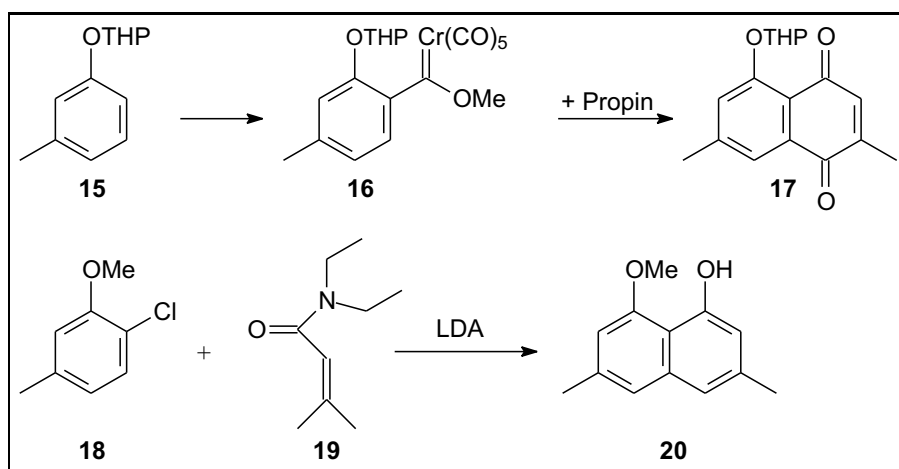


Abbildung 12: Geplanter Aufbau des zweikernigen Aromaten zur Synthese von Mollisin

Die Reaktion nach Dötz [46], Abb. 12 oben, ermöglicht die elegante Darstellung von unterschiedlich substituierten Ringsystemen mit meist guten Ausbeu-

ten. Nachteil dieser Methode ist der apparative Aufwand bei der Entfernung des Chroms unter Kohlenmonoxiddruck im Autoklaven und die noch unbekannte Umsetzung eines Chromcarbens mit Propin. Die Dötz-Reaktion selbst hat bereits synthetische Verwendung gefunden. So wurden Vitamine der K-Reihe, Vitamin E oder naphthochinoide Antibiotika mittels Benzoanellierung von Phenylcarben-Liganden dargestellt [48]. Der Erfolg bei der Synthese des Mollisins kann nur schwer abgeschätzt werden. Insbesondere das für diese Synthese nötige, gasförmige Propin wurde vorher noch nicht als Reagenz bei einer Chromcarben-Reaktion eingesetzt. Die alternative Route zum Aufbau des Grundkörpers durch Cycloadition an ein substituiertes Dehydrobenzol-System ist bereits an anderer Stelle untersucht [49], bietet aber nur eine Ausbeute von 43% (Abb. 12 unten).

Nach Darstellung des Naphthalin-Grundkörpers erfolgt die Einführung der Seitenkette (Abb. 13). Denkbar ist die direkte Acylierung des Naphthalins nach Friedel-Crafts oder die Verschiebung nach Fries [50] aus dem entsprechenden Ester.

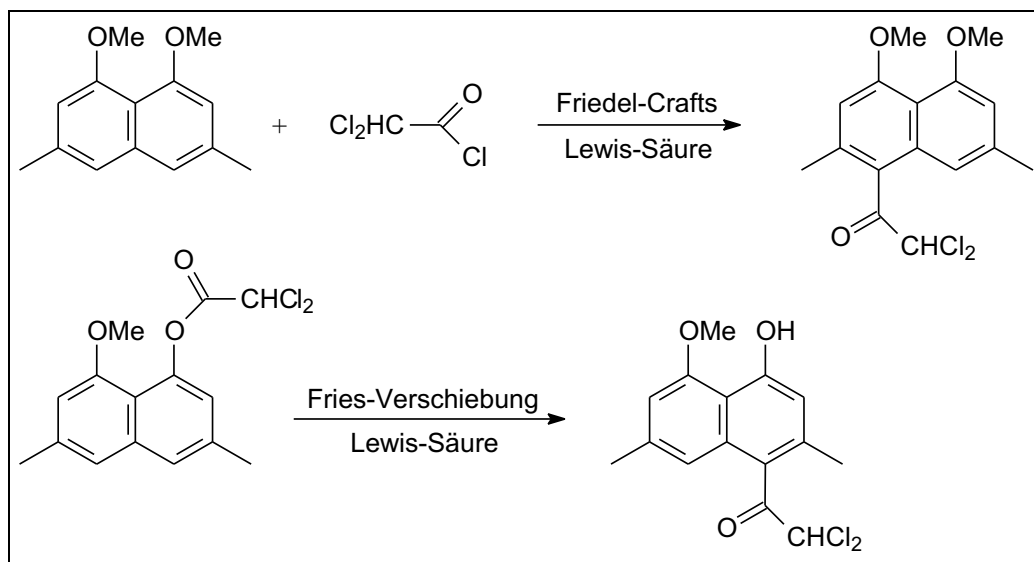


Abbildung 13: Geplante Einführung der Seitenkette durch Acylierung nach Friedel-Crafts oder durch Fries-Verschiebung.

Vorversuche zur Fries-Verschiebung zeigten jedoch, dass die gewünschte Umlagerung einer zweifach chlorierten Seitenkette bereits am einkernigen Modellaro-

maten nicht gelang. Bereits an anderer Stelle publizierte Untersuchungen [51] bestätigten dieses Ergebnis. Die direkte Acylierung nach Friedel-Crafts ist hingegen eine gut untersuchte und synthetisch häufig eingesetzte Reaktion. Allerdings ist die Einführung einer zweifach halogenierten Acetylseitenkette in der Literatur nur selten beschrieben.

Als Schutzgruppe für die phenolischen OH-Funktionen kommt wegen der aggressiven Bedingungen (starke Lewis-Säuren) der Friedel-Crafts Acylierung nur eine Methylgruppe in Betracht. Diese ist gegen viele Lewis-Säuren zumindest zeitweise beständig. Die Abspaltung kann abschließend durch die sehr starke Lewis-Säure BBr_3 erfolgen [52]. Vorversuche an ω,ω -Dichloracetophenon zeigten auch hier, dass die Dichloracetyl-Seitenkette gegen Lewis-Säuren und im Besonderen gegen BBr_3 beständig ist. Abschließend erfolgt die Oxidation der freien phenolischen Funktion des B-Rings durch Sauerstoff unter Katalyse von Salcomin [61] zum 1,4-Naphthochinon. Auch gegen diese Reaktionsbedingungen zeigte sich die Dichloracetylfunktion in Vorversuchen beständig. Abb. 14 gibt einen Überblick über die beiden geplanten Syntheserouten für Mollisin.

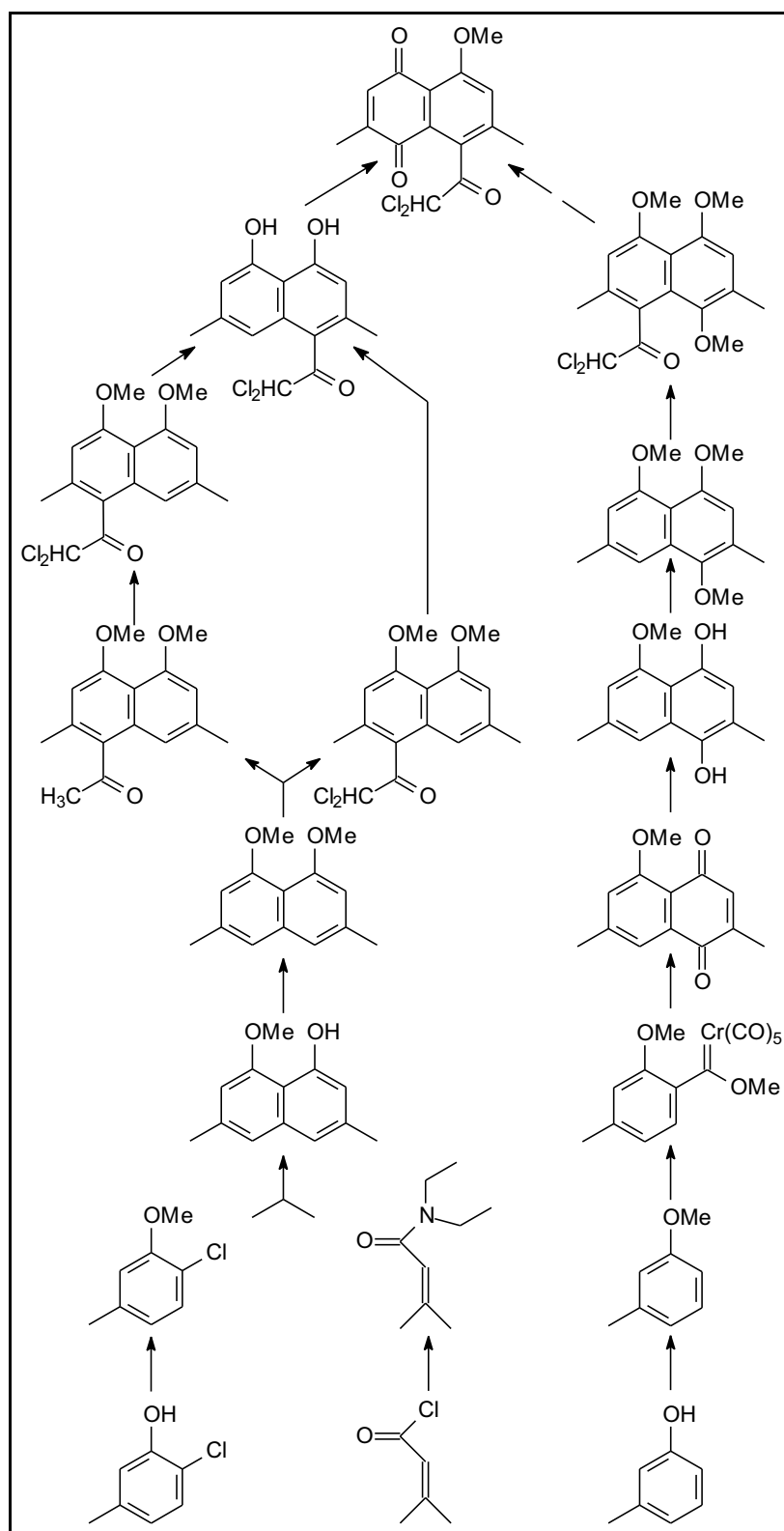


Abbildung 14: Synthesestrategien für den Aufbau des Mollisins

3.3.2 Synthese des substituierten Naphthalinteils

Ringschluss mittels Dötz-Reaktion

Das erste untersuchte Verfahren basiert auf den Arbeiten von K. Dötz [46]. Ausgehend von einer aromatischen Verbindung kann durch Lithiierung und Umsetzung mit Chromhexacarbonyl ein aktivierter Chromcarbenkomplex hergestellt werden. Formal wird ein Carbonylligand aus Chromhexacarbonyl durch sukzessive Addition eines Nucleophils und eines Elektrophils in einen Aryloxy-Carbenliganden umgewandelt. Als Nucleophile werden meist Organo-Lithium-Verbindungen eingesetzt (Abb. 15). Im Gegensatz zu Grignard-Verbindungen reagieren sie bereits bei niedrigeren Temperaturen als diese und liefern höhere Ausbeuten. Zur Darstellung hat sich die Umwandlung einer bereits bestehenden Metall-Kohlenstoff-Bindung in einen Carbenkomplex als synthetisch relevante Methode etabliert⁹.

Das stabilisierte Chromcarben kann, abhängig vom Reaktionspartner, eine Vielzahl von Reaktionen eingehen. Für die Mollisinsynthese ist vor allem die Cycloisierung mit Alkinen von Interesse. Die Reaktion erfolgt unter Aufbau eines weiteren aromatischen Ringes [46]. Das zur Synthese des Mollisins notwendige Substitutionsmuster des neu entstandenen Naphthalinsystems kann durch passende Wahl des einkernigen aromatischen Eduktes, sowie des entsprechend substituierten Alkins erzeugt werden. Im Fall des Mollisins sind m-Kresol und Propin erforderlich. Die Dötz-Reaktion weist eine bemerkenswert hohe Regioselektivität auf [47]. Je größer der Rest am eingesetzten Alkin, desto eher bildet sich das in Abb. 15 dargestellte, gewünschte 2,7-Dimethylnaphthalinderivat. Die Methylgruppe am Propin sollte groß genug sein, um zumindest überwiegend das gewünschte Produkt zu bilden.

Entscheidend bei dieser Syntheseroute ist die Einführung des Lithiums an der korrekten Position im Ring. Nur dann kann im Zuge der Umwandlung in das Chromcarben und anschließender Cyclisierung das entsprechende 2,7-Dimethyl-Substitutionsmuster entstehen. Die Deprotonierung durch Organo-Lithium-Verbindungen wurde in der Arbeitsgruppe bereits im Zuge mehrerer Vorarbeiten

⁹Unter anderem deshalb, weil dabei auf handelsübliche Carbonylmetall-Verbindungen als Edukt zurückgegriffen werden kann.

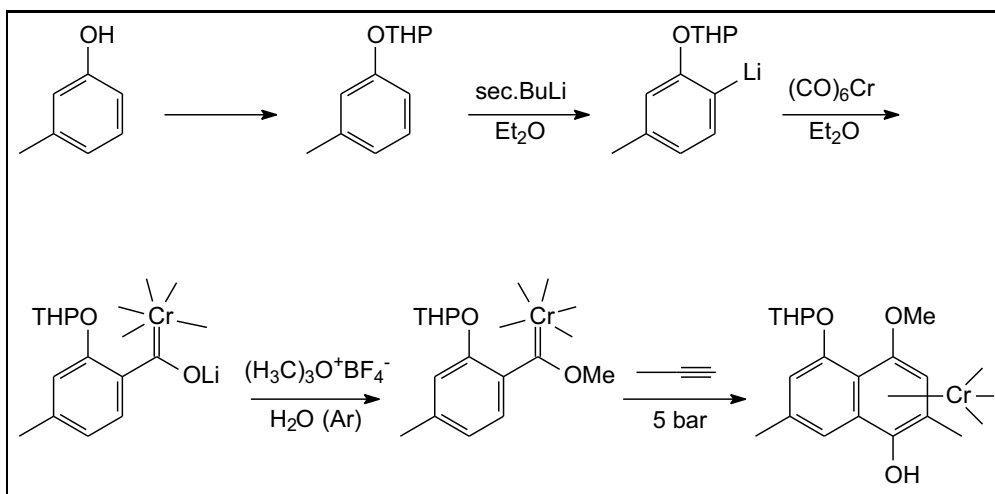


Abbildung 15: Geplanter Aufbau des substituierten Naphthalinsystems durch Dötz-Reaktion.

untersucht. Neben der Wahl der Reaktionstemperatur ist vor allem die passende Schutzgruppe des Phenols entscheidend. Die Position der Deprotonierung kann durch Austausch des Lithiums durch Deuterium (Zugabe von D₂O) und Nachweis der Position durch das Aufspaltungsmuster der aromatischen Protonen im ¹H-NMR-Spektrum erfolgen (Abb. 16). Untersuchungen mit unterschiedlichen Schutzgruppen zeigten, dass im Fall eines mit der THP-Gruppe geschützten Phenols die Deprotonierung nahezu quantitativ in der gewünschten 6-Position des Aromaten erfolgte.

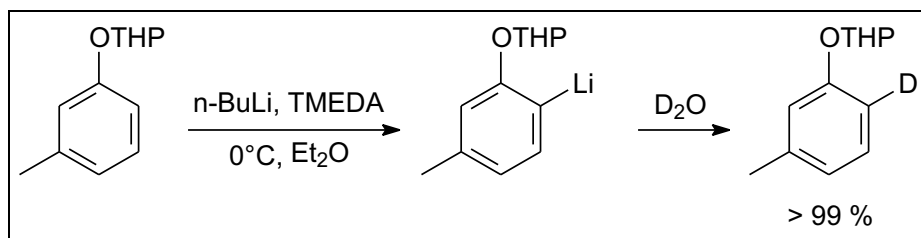


Abbildung 16: Ermittlung der Deprotonierungsposition des THP-geschützten Phenols durch Lithium-Deuterium-Austausch.

Die Kohlenstoff-Lithium Bindung wird im nächsten Reaktionsschritt mit dem zugegebenen Chromhexacarbonyl unter Bildung des Chromcarbenkomplexes reagieren. Das entstandene Acylmetallat wird vorzugsweise durch Zugabe von Oxo-

niumsalzen (hier: Trimethyloxoniumtetrafluorborat) zum entsprechenden Penta-carbonyl-(aryl-methoxy-carben)-chrom-Komplex alkyliert. Diese Verbindung ist stabil genug, um eine chromatographische Reinigung über eine Kieselgelsäule unter Schutzgas zu ermöglichen.

Die nachfolgende Cocyclisierung mit Propin erfolgt unter Druck im Autoklaven. Die Reaktion wird bei 45°C und ca. 5 bar Druck in THF durchgeführt. Das Chromcarben ist bis ca. 50°C stabil; bei höheren Temperaturen erfolgt thermische Zersetzung. Die Entfernung des Metalls kann durch Überdruck von Kohlenmonoxid (ca. 80 bar) oder oxidativ erfolgen. Als Oxidationsmittel genügen milde Reagenzien wie z.B. Cerammoniumnitrat oder sogar Dimethylsulfoxid [53]. Das aus der oxidativen Entfernung des Liganden erhaltene 1,4-Naphthochinon muss anschließend wieder reduziert und mit Schutzgruppen versehen werden, da Naphthochinone gegen die Bedingungen der Folgereaktion (Friedel-Crafts-Acylierung) nicht stabil sind.

Abb. 17 zeigt eine Übersicht über die gesamte Reaktionssequenz.

Die Durchführung der Reaktion bis zum zweikernigen Aromaten gelang jedoch nur in geringem Umfang. Die Darstellung der Edukte bis zum stabilen Chromcarbenkomplex (**16**) war problemlos möglich. Die Charakterisierung des Komplexes nach chromatographischer Reinigung entsprach den Erwartungen. Die anschließende Cocyclisierung mit Propin unter Druck lieferte jedoch nur Spuren eines zweikernigen Aromaten. Meist erfolgte Zersetzung des Komplexes zu einem nicht charakterisierbaren Substanzgemisch. Variationen der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel, Konzentration, Reaktionsdauer) erbrachten keine grundlegende Änderung. Einzig der Druck des Propins konnte nicht variiert werden. Er lag bei allen Reaktionen bei max. 5 bar (Flaschendruck). Es gibt in der Literatur aber keine Hinweise auf die Druckabhängigkeit der Dötz-Reaktion. Der Zugang zum Mollisin-Grundgerüst war auf diesem Weg nicht möglich.

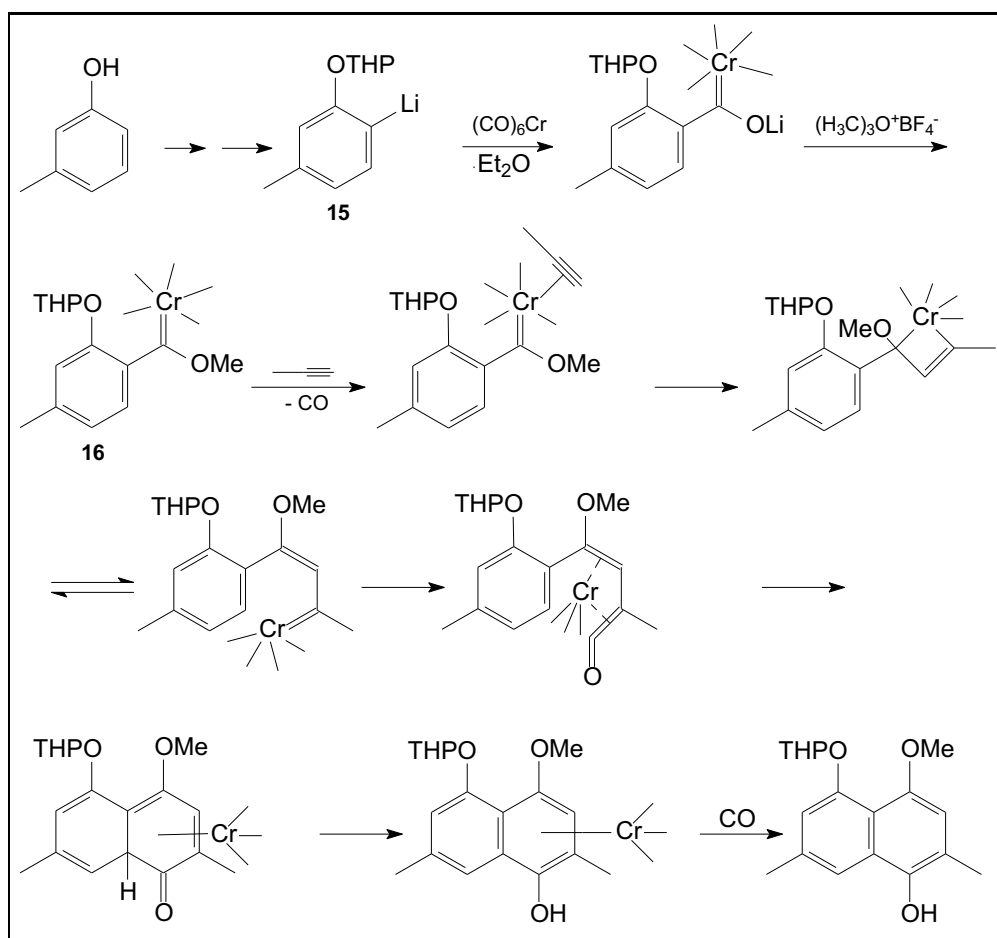


Abbildung 17: Aufbau des Naphthalinsystems mit wahrscheinlichem Mechanismus der Cocyclisierung des Chromcarbenkomplexes mit Propin.

Ringschluss durch Cycloaddition

Als alternative Route zur Synthese des Mollisin-Grundgerüsts besteht die Möglichkeit der Cycloaddition eines substituierten Dehydrobenzol-Systems an ein 1,4-Dipol-Synthon. Die Übersicht über die Reaktion wurde bereits in Abb. 12 gezeigt (Seite 35).

Die zugrundeliegende Cycloadditionsreaktion eines Arins an ein Dienolat-Anion, welches aus Crotonsäuremethylester und Lithiumdiisopropylamid (LDA) hergestellt werden kann, wurde bereits ausführlich von Sammes und Wallace untersucht [54]. Das hier stattdessen eingesetzte Enolat des 3-Methylcrotonsäurediethylamids hat gegenüber einem Esterenolat den Vorteil der größeren Stabilität [55]. Die

Reaktion mit 3-Methylcrotonsäurediethylamid weist hohe Regioselektivität auf. Durch Variation der Substituenten am Aromaten ist eine Vielzahl von 3-Methylnaphtholen synthetisch zugänglich. Ähnliche Regioselektivität ist beim Einsatz von N,N-Diethyl-3-phenylisocrotonamid beobachtet worden [49]. In diesem Fall werden die entsprechenden 3-Phenylnaphthole erhalten. Für die Reaktion werden sterisch gehinderte Basen wie N-Isopropylcyclohexylamid (LCI), Lithiumdiisopropylamid (LDA), oder Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LTMP) bei -78°C in THF eingesetzt. Es bilden sich die lithiierten Amide. Bei -20°C bilden sich aus den zugegebenen Chloraromaten die Arine, welche bei weiterer Erwärmung auf Raumtemperatur die Cycloadditionsreaktion eingehen. Die hohe Regioselektivität ist die herausragende Eigenschaft dieser Reaktion. Die Stellung des Halogens am Aromaten hat hierauf nur einen untergeordneten Einfluss. Als Vorstufen für das in der Reaktion gebildete Arin sind im Falle der Mollisin-Synthese sowohl 2-Chlor-1-methoxy-5-methylbenzol als auch 3-Chlor-1-methoxy-5-methylbenzol einsetzbar. Die gebildete Arin-Zwischenstufe ist in beiden Fällen identisch.

Die Herstellung des benötigten 3-Methylcrotonsäurediethylamids erfolgt durch Umsatz von 3,3-Dimethylacryloylchlorid mit Diethylamin in CH_2Cl_2 bei -78°C mit einer Ausbeute von 90 %. Versuche ergaben, dass das Reaktionsprodukt ohne weitere Aufreinigung zur Cyclisierung eingesetzt werden kann. Das substituierte Arin wird intermediär gebildet. Durch Umsatz von 2-Chlor-5-methylanisol (**18**) mit starker Base (hier: LDA) wird HCl aus dem Aromaten eliminiert. Im weiteren Verlauf der Reaktion addiert das Enolat des 3-Methylcrotonsäurediethylamids an das Arin unter Aufbau des zweiten Ringes. Der Reaktionsverlauf ist in Abb. 18 dargestellt.

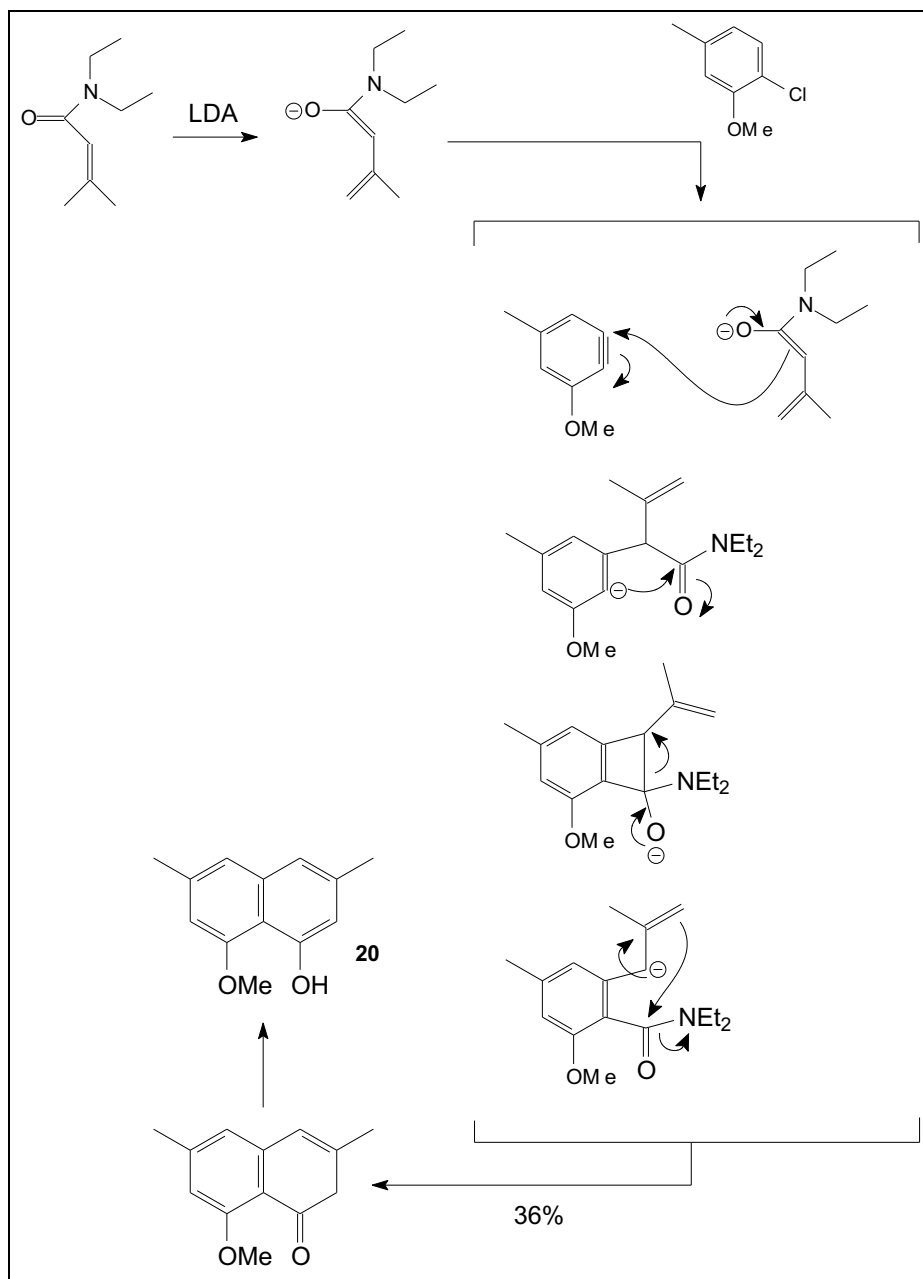


Abbildung 18: Möglicher Reaktionsverlauf der Cyclisierung des Arins mit dem Enolat des 3-Methylcrotonsäurediethylamids.

Das aus der Reaktion resultierende 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol kann im Zuge der weiteren Mollisinsynthese zum entsprechenden 1,4-Naphthochinon oxidiert werden. Die Oxidation erfolgt aus dem bereits bekannten Grund erst am Ende der Syntheseroute. Bis dahin wird die neu gebildete, freie phenolische OH-Funktion durch Umsatz mit Dimethylsulfat methyliert. Die Methylschutzgruppe ist gegen die starken Lewis-Säuren der Friedel-Crafts Acylierung stabil. Außerdem dirigiert eine Methoxygruppe bei der Friedel-Crafts-Acylierung den neuen Substituenten vorwiegend in die gewünschte para-Stellung.

Der Umsatz erfolgt durch Bildung des Naphtholates mit Tetraethylammoniumhydroxid-Lsg. und anschließender Zugabe von Dimethylsulfat in THF unter Kühlung. Die Reaktion verläuft nahezu quantitativ (Ausbeute 98%). Interessanterweise ist der R_f -Wert des resultierenden 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalins auf Silicagel-DC-Folie geringer als der R_f -Wert der Ausgangsverbindung, obwohl letztere durch die freie phenolische OH-Funktion deutlich polarer ist (R_f -Werte siehe Seite 83).

3.3.3 Acetylierung und Chlorierung

Friedel-Crafts Acylierung

Das symmetrische 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin soll im nächsten Syntheseschritt in Position 4 mit einer Dichloracetyl-Seitenkette versehen werden. Die Kupplung soll nach Friedel-Crafts mit Dichloracetylchlorid oder -anhydrid in Gegenwart einer Lewis-Säure als Katalysator erfolgen (Abb. 13, Seite 36).

Im Verlauf der Friedel-Crafts Acylierung bildet sich aus Acylhalogenid und Lewis-Säure ein elektrophiles Reagens. Zum einen kann sich ein positiv geladenes Acylium-Ion bilden, zum anderen ist als Elektrophil ein Komplex aus Acylhalogenid und dem Lewis-Säure-Katalysator denkbar. Beide Möglichkeiten wurden bereits nachgewiesen [56, 57] (Abb. 19).

Zwar ist eine zweifache Acylierung des Aromaten denkbar, jedoch wird bei der Einführung der ersten Acylgruppe die Reaktivität des Aromaten soweit herabgesetzt, dass eine zweite Acylgruppe üblicherweise nicht eingeführt wird. Die Acy-

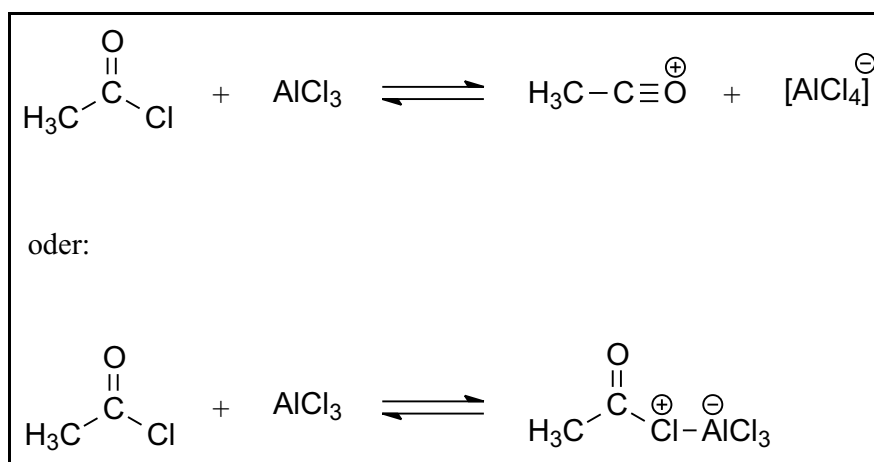


Abbildung 19: Bildung des aktiven Elektrophils bei der Friedel-Crafts-Acylierung

lierung in para-Position zur Methoxygruppe dominiert; der Grund ist vermutlich die Größe des Katalysators. Bekanntermaßen ist die Friedel-Crafts-Acylierung erschwert bei Nitroaromaten, aromatischen Aminen (Anilinen) und freien Phenolen. Bei ersteren deaktiviert die Nitrogruppe den Aromaten durch Verminderung der Elektronendichte im Ring; bei letzteren kann sich zwischen dem Stickstoff- bzw. Sauerstoffatom (Lewis-Basen) und dem Lewis-Säure-Katalysator ein deaktivierender Komplex bilden.

Um die passenden Reaktionsbedingungen (Edukte, Lewis-Säure, Reaktionstemperatur, Lösungsmittel, Konzentrationen) einzugrenzen, wurden umfangreiche Vorversuche durchgeführt. Als Edukt diente zuerst das aus käuflichem α -Naphthol leicht zugängliche 1-Methoxy-naphthalin. Die Synthese erfolgte durch Methylierung mit Dimethylsulfat in einem Schritt mit fast quantitativer Ausbeute. Der Einfluss der am Aromaten sitzenden Methylgruppen des für die eigentliche Mollisinsynthese benötigten 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalins auf die Friedel-Crafts-Acylierung wurde dabei als vernachlässigbar eingestuft. Als weitere Modellverbindung wurden käufliches 2,7-Dimethoxynaphthalin und Anisol eingesetzt. Eine Übersicht über die in den Testansätzen verwendeten Lewis-Säuren, Acylierungsreagenzien und Lösungsmittel gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht über die bei der Friedel-Crafts-Acylierung eingesetzten Reagenzien.

Lewis-Säuren	Lösungsmittel
AlCl_3	Methylenchlorid
FeCl_3	Chloroform
TiCl_4	1,2-Dichlorethan
ZnCl_2	ohne LSM / gelöst in Edukt
SnCl_2	
SmI_3	Zusätze
CeCl_3	LiOCl_4
BBr_3	Nitrobenzol
$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	Nitromethan
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	
$\text{Sb}(\text{OTf})_3$	Acylierungsmittel
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Acetylchlorid
$\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$	Acetanhydrid
Tf_2O	Dichloracetylchlorid
	Dichloracetanhydrid

Ergebnisse der Acylierungsversuche:

- Die Acylierung mit Acetylchlorid liefert bei allen Aromaten das gewünschte para-Acylierungsprodukt. Die Reaktion läuft meist schon bei 0°C in Lösungsmittel ab. Zusätze wie Nitrobenzol oder Nitromethan beeinflussen die Reaktion nicht. Es kommt bei zu langer Reaktionszeit ($> 6\text{h}$) zur zweifachen Acetylierung (Verbindung **26**, Seite 93). Als Lewis-Säure-Katalysatoren eignen sich v.a. AlCl_3 und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Zersetzung tritt bei Verwendung von TiCl_4 ein.
- Bei Einsatz von Acetanhydrid statt Acetylchlorid läuft die Reaktion deutlich gehemmter ab. Bei schwächeren Lewis-Säure-Katalysatoren wie z.B.

FeCl_3 ist auch bei erhöhter Temperatur kein Umsatz mehr zu beobachten. Der Modellaromat 2,7-Dimethoxynaphthalin ist mit Acetanhydrid nicht mehr zu acetylieren. Bei der Hauptverbindung 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin tritt erst nach längerer Reaktionszeit das Produkt auf, begleitet von erheblichen Mengen an Zersetzungsprodukten. Lösungsmittel oder Zusätze haben keinen Einfluss auf die Ausbeute an Produkt.

- Bei der für die Mollisinsynthese wichtigen Reaktion der Aromaten mit Dichloracetylchlorid konnte nur in zwei Fällen Acylierung beobachtet werden. Die Umsetzung von 2,7-Dimethoxynaphthalin mit TiCl_4 ohne Lösungsmittel liefert in schlechter Ausbeute das 1-Acylierungsprodukt 1-Dichloracetyl-2,7-dimethoxynaphthalin (Abb. 20). Die Reaktion läuft nur mit TiCl_4 und nur bei ca. 45°C ab. üblicherweise treten statt der Friedel-Crafts-Acylierung thermische Zersetzungen oder Dimerisierungen ein. 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) ist unter Katalyse von TiCl_4 unter sonst gleichen Bedingungen nur zu 1-Chloracetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**27**) zu acylieren. Bei schwachen Lewis-Säure-Katalysatoren ist auch nach langer Reaktionszeit kein Umsatz zu beobachten; das aromatische Edukt ist nahezu quantitativ wieder isolierbar.
- Als Sonderfall gilt $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Bereits nach kurzer Zeit ist das aromatische Dimerisierungsprodukt **28** isolierbar. Da beim Einsatz von Dichloracetylchlorid keine Acylierung auftritt, reagiert das 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin vollständig zu (*R,S*)-4,4',5,5'-Tetramethoxy-2,2',7,7'-tetramethyl-1,1'-binaphthyl. Diese Biarylkupplung läuft innerhalb von ca. 24 h bei Raumtemperatur ab. Zusatz von Acylierungsreagenz ist für die Reaktion nicht erforderlich.
- Acylierungen mit Dichloracetanhydrid liefern in keinem Fall die gewünschten Produkte.

Allgemein ist zu beobachten, dass die Reaktionsbedingungen der Acylierung nicht von einem Aromaten auf einen anderen übertragbar sind. Bedingungen, die bei einem der Aromaten das gewünschte Acylierungsprodukt erzeugen, liefern bei

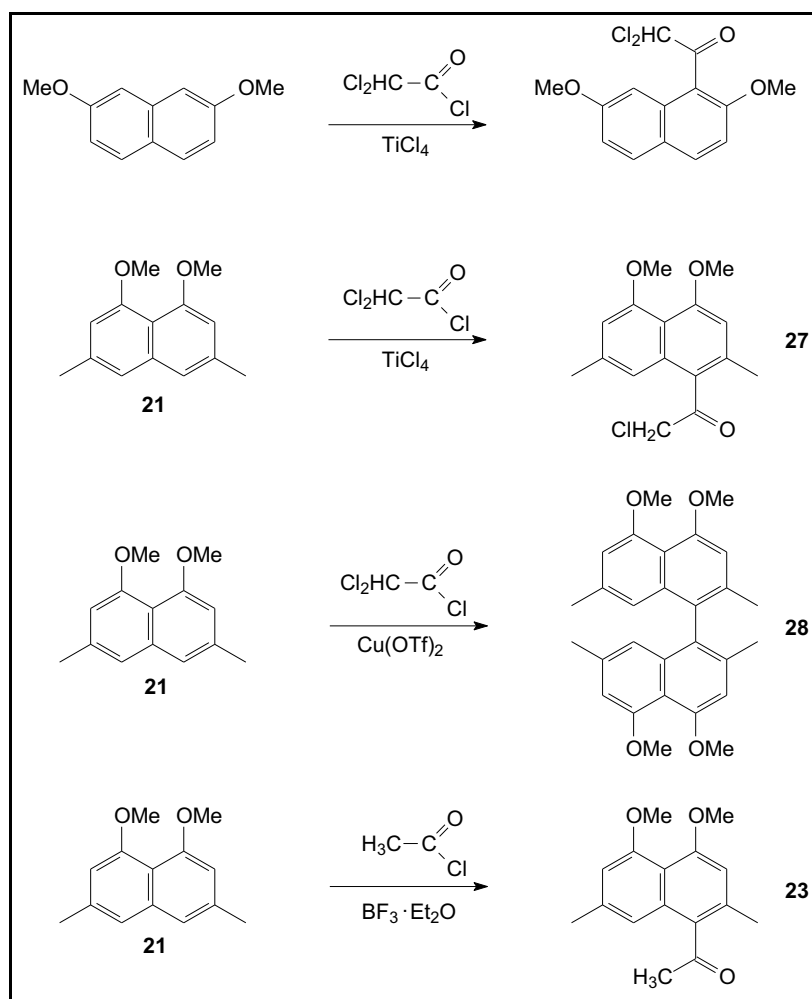


Abbildung 20: Übersicht über die Friedel-Crafts-Acylierungen

den anderen üblicherweise keinen Umsatz oder sogar Zersetzung. Wie erwartet, ist Anisol als einkerniger Aromat am einfachsten zur Reaktion zu bringen. 2,7-Dimethoxynaphthalin kann aufgrund der nicht vorhandenen para-Position zu den Methoxygruppen nur ortho-Produkte liefern. Diese werden auch häufig beobachtet. Beim Anisol treten nur mit starken Lewis-Säuren Reaktionen ein. 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin reagiert deutlich träger; die beiden aromatischen Methylgruppen haben offenbar einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität.

Betrachtet man die Acylierungsmittel, so ist ein deutlicher Abfall der Reaktivität von Acetylchlorid zu Dichloroacetylchlorid zu erkennen. Wie erwartet, rea-

gieren Säurehalogenide besser als Anhydride. Acetylierung durch Acetylchlorid tritt in fast allen Fällen ein. Dichloracetylchlorid hingegen reagiert auch mit starken Lewis-Säuren nicht mit Anisol. Einzig 2,7-Dimethoxynaphthalin ist in ortho-Position unter drastischen Bedingungen und schlechter Ausbeute zum entsprechenden 1-Dichloracetyl-2,7-dimethoxynaphthalin zu acetylieren. Das bei der Umsetzung von 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin mit Dichloracetylchlorid gebildete 1-Chloracetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**27**) ist ein ungewöhnliches Reaktionsprodukt. Die Abspaltung eines Chlors aus der Seitenkette wurde bei keiner anderen Reaktion beobachtet. Für die Mollisin synthese ist diese Verbindung allerdings wenig interessant. Zum einen ist die Einführung eines weiteren Chloratoms in die Seitenkette synthetisch sehr problematisch, zum anderen liefert die Dichloracetylierung mit ca. 8% Produkt nur ungenügende Ausbeute.

Als Ergebnis der Acetylierungsversuche ist das 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) in guter Ausbeute (61%) zu erhalten. Als Katalysator dient $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Die Reaktion läuft nicht vollständig ab, bzw. wird vorzeitig beendet, um Nebenreaktionen zu unterbinden. Die Reaktionsbedingungen sind im experimentellen Teil auf Seite 87 zu finden.

Chlorierungen

Nachdem die Ergebnisse der direkten Einführung der Dichloracetyl-Seitenkette am Mollisin-Grundgerüst unbefriedigend ausgefallen waren, wurde die nachträgliche Chlorierung der eingeführten Acetyl-Seitenkette des 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalins (**23**) in Betracht gezogen.

Direkte Chlorierung mit Chlorgas

Die Protonen der Methylgruppe in der Seitenkette sind durch die Nachbarschaft zur Ketogruppe aktiviert. Deshalb wird im Zuge einer direkten Chlorierung in Eisessig oder Alkohol mit Chlorgas [58] diese Position des Moleküls zuerst chloriert. Jedes eingeführte Chloratom vermindert die weitere Reaktivität. Üblicherweise werden zweifach chlorierte Produkte erhalten.

Als Vorversuch wurde in diesem Fall Acetophenon (in Eisessig bei 60°C) mit Chlorgas versetzt. Die Lösung färbte sich nach wenigen Sekunden gelbgrün, was

auf die Beendigung der Reaktion und Sättigung der Lösung mit überschüssigem Chlor hinweist. Als Reaktionsprodukt wurde ω,ω -Dichloracetophenon in guter Ausbeute erhalten. Beim Einsatz von 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) als Edukt konnte jedoch nicht die gewünschte Vorstufe des Molisins, das 1-Dichloracetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin erhalten werden. Vielmehr war bereits nach wenigen Sekunden Reaktionszeit keine aromatische Verbindung mehr in der Lösung nachweisbar. Das Edukt hatte sich komplett zersetzt. Auch bei Raumtemperatur verläuft die direkte Chlorierung unter vollständiger Zersetzung des aromatischen Grundgerüsts (Abb. 21).

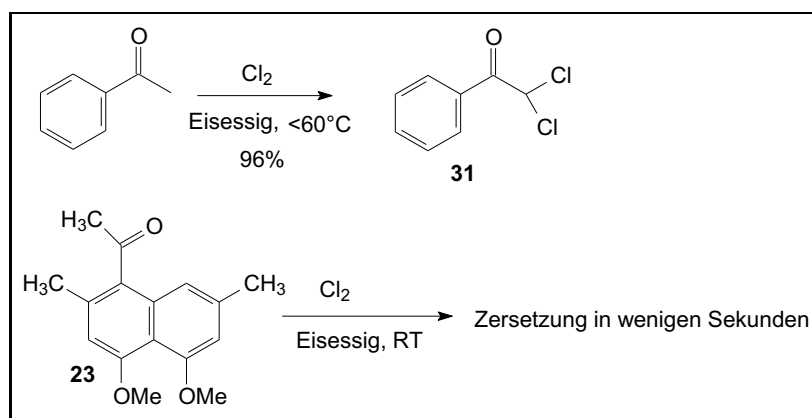


Abbildung 21: Direkte Chlorierung mit Chlorgas.

Chlorierung mit BTMAICl_4

In neuerer Zeit wurde eine Methode zur Halogenierung mittels mehrfach halogenerter, quartärer Ammoniumsalze beschrieben [59]. Neben der Bromierung ist v.a. die Chlorierung untersucht. Als chlorierendes Agens wird Benzyltrimethylammonium-tetrachloridat (BTMAICl_4 , **29**) eingesetzt. Dieses Salz chloriert aktivierte Alkylgruppen, insbesondere aromatische Acetyl-derivate. Die Reaktion verläuft in Essigsäure bei 70°C und liefert gute Ausbeuten. Es werden beim Einsatz von BTMAICl_4 (**29**) die zweifach chlorierten Produkte erhalten, bei Verwendung von Benzyltrimethylammonium-dichloridat (BTMAICl_2 , **30**) die einfach chlorierten.

Auch in diesem Fall wird Acetophenon als Modellverbindung eingesetzt. In der Literatur [59] ist die Chlorierung ebenfalls an dieser Verbindung beschrieben. Zur

Herstellung von BTMAICl_4 (**29**) wird Benzyltrimethylammoniumchlorid mit ICl_3 in Methylenchlorid umgesetzt (Seite 99). Das nicht käufliche ICl_3 kann durch Reaktion von Kaliumchlorat und Iod mit HCl erhalten werden (Seite 99). Bei dem resultierenden Benzyltrimethylammonium-tetrachloriodat (BTMAICl_4 , **29**) handelt es sich um einen gelben Feststoff, welcher unter Argon einige Monate lagerfähig ist. Entsprechend wird Benzyltrimethylammonium-dichloriodat (BTMAICl_2 , **30**) durch Umsatz von Benzyltrimethylammoniumchlorid mit käuflichem ICl unter gleichen Bedingungen erhalten.

Die zweifache Chlorierung der Seitenkette von Acetophenon in Eisessig ergibt innerhalb von zwei Stunden quantitativen Umsatz. Die Ausbeute liegt, wie in der Literatur beschrieben, bei 96%. Der genaue Mechanismus der Reaktion ist noch nicht untersucht, jedoch wird in [59] als chlorierendes Agens ein Acetylhypochlorit, entstanden aus Essigsäure und BTMAICl_4 , vermutet. Der vorgeschlagene Reaktionsverlauf ist in Abb. 22 dargestellt.

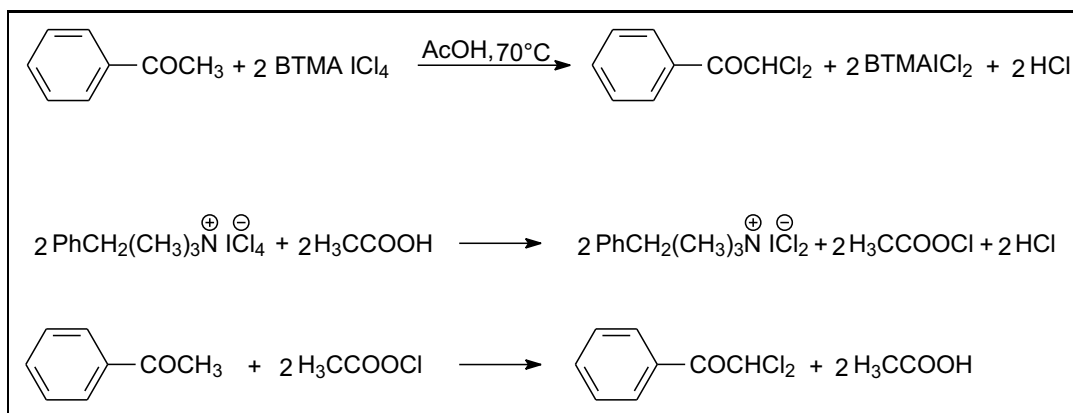


Abbildung 22: Vorgeschlagener Reaktionsverlauf der Chlorierung mit BTMAICl_4 . Zuerst erfolgt die Bildung des Acetylhypochlorits, welches anschließend als chlorierendes Agens wirkt.

Als Lösungsmittel der Chlorierungsreaktion wurde außerdem ein Gemisch aus 1,2-Dichlorethan und Methanol untersucht. In diesem Fall konnte Methylhypochlorit H_3COCl als chlorierendes Agens identifiziert werden [60]. Auch die einfache Chlorierung der Seitenkette mit BTMAICl_2 gelang mit hoher Ausbeute (75%).

Die Umsetzung mit dem in der Mollisinsynthese benötigten 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) mit BTMAICl₄ (**29**) zur zweifachen Chlorierung der Seitenkette scheiterte zunächst an der schlechten Löslichkeit des Eduktes in Essigsäure bzw. 1,2-Dichlorethan/MeOH. Auf der Suche nach einem besseren Lösungsmittel konnte schließlich mit THF/Eisessig (5:1) die Ausbeute der 2-fachen Chlorierung des Acetophenons mit BTMAICl₄ reproduziert werden. Zur Überraschung gelang die Chlorierungsreaktion an Acetophenon auch in reinem THF ohne Zusatz von Eisessig. Der in [59] vorgeschlagene Reaktionsverlauf mit Acetylhypochlorit als aktivem Agens ist unter diesem Aspekt fraglich.

1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) ist sowohl in THF als auch in THF/Eisessig (5:1) löslich. Die Reaktion lieferte jedoch nicht das gewünschte, zweifach chlorierte Produkt, sondern es trat, wie im Fall der direkten Chlorierung mit Cl₂, Zersetzung ein. Bei Einsatz des monochlorierenden Salzes BTMAICl₂ (**30**) erfolgte keine Reaktion.

Als weitere Modellverbindung wurde 1-Acetyl-2,7-dimethoxynaphthalin mit BTMAICl₄ (**29**) chloriert. Als Ergebnis wurde eine zweifach chlorierte Verbindung erhalten, mit einem Chlor in der Seitenkette und einem weiteren in Position 8 des Naphthalinsystems. Bei langer Reaktionsdauer konnte ein vierfach chloriertes Derivat erhalten werden, bei dem die Seitenkette mit drei Chloratomen vollständig chloriert war und sich ein Chlor wiederum in Position 8 des Naphthalinsystems befand. In jedem Fall konnten jedoch nur geringe Mengen isoliert werden; in der Hauptsache trat auch bei diesen Reaktionen Zersetzung auf. Die Umsetzung von 1-Acetyl-2,7-dimethoxy-naphthalin mit BTMAICl₂ (**30**) lieferte nur das in Position 8 chlorierte Produkt. Dieses konnte auch mit BTMAICl₄ (**29**) nicht mehr zur Reaktion gebracht werden. Einen Überblick über die Ergebnisse gibt Abb. 23.

An dieser Stelle wurden die Untersuchungen zur Synthese des Mollisins beendet. Die noch fehlenden Folgereaktionen sind durch Vorversuche bereits getestet. Die Etherspaltung der 8-Methoxygruppe in 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (**20**) (Seite 83) und der beiden Methoxygruppen in 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) (Seite 87) gelang mit BBr₃. Auch die Oxidation mit Salcomin/Sauerstoff (Seite 91) ist prinzipiell realisierbar.

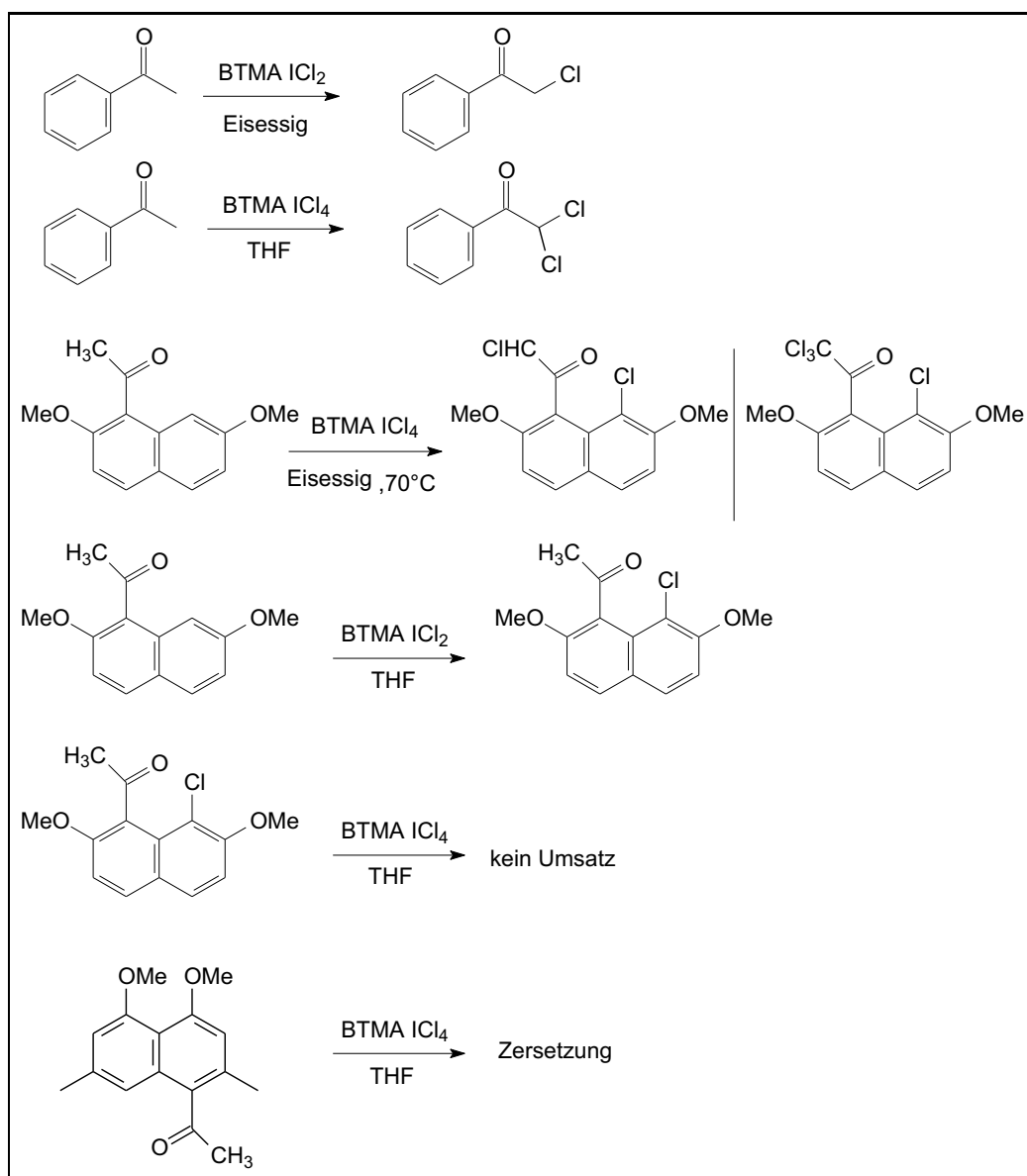


Abbildung 23: Übersicht über die Ergebnisse der Chlorierungen mit quartären Ammoniumsalzen.

4 Synthese von Cyclozonaron

4.1 Vorkommen, Biosynthese und Synthesestrategie

Im Rahmen dieser Arbeit wird eine Synthese des Cyclozonarons vorgestellt. Cyclozonaron kommt, wie bereits auf Seite 12 erwähnt, neben anderen Verbindungen in der Braunalge *Dictyopteris undulata* Okamura vor. Bei den anderen Verbindungen handelt es sich hauptsächlich um das strukturverwandte Sesquiterpenchinon Zonaron und die Sesquiterpenhydrochinone Zonarol, Isozonarol, und Chromazonarol.

Die Gemeinsamkeiten bei der Biosynthese dieser Verbindungen zeigt Abb. 24 nach einem Vorschlag von K. Kurata [11].

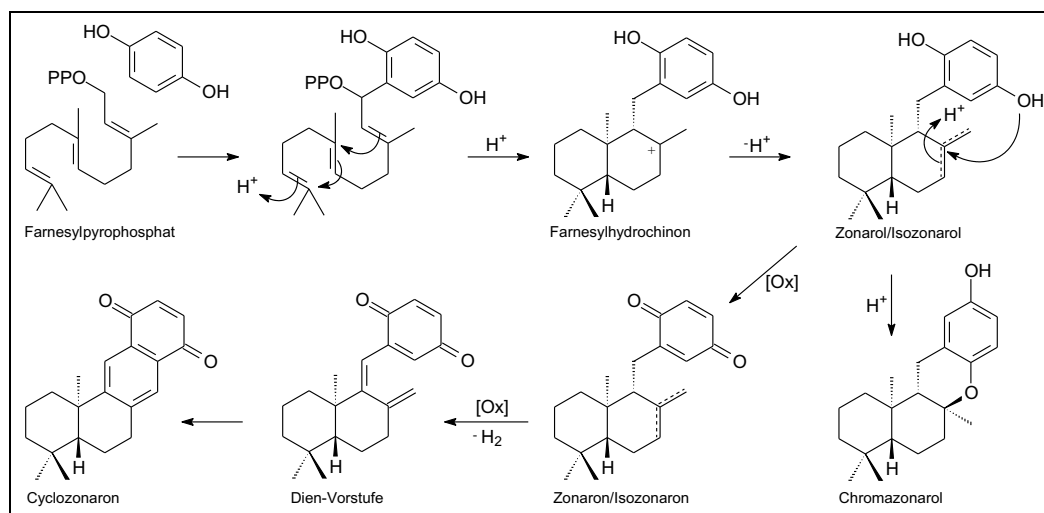


Abbildung 24: Mögliche Biosynthese des Cyclozonarons.

Hydrochinon wird mit Farnesylpyrophosphat zu einem Farnesylhydrochinon verknüpft. Anschließend setzt die säurekatalysierte Cyclisierung der Terpeneinheit zum Zonarol/Isozonarol ein. Durch molekularen Sauerstoff können Zonarol/Isozonarol zum Zonaron/Isozonaron oxidiert werden. Chromazonarol entsteht vermutlich ebenfalls durch Säurekatalyse aus den Isomeren Zonarol/Isozonarol. Die zur Bestätigung durchgeführten in vitro Versuche zur Cyclisierung von Zonarol zu Chromazonarol unter Katalyse von p-Toluolsulfonsäure in Benzol verliefen

erfolgreich. Cyclozonaron hingegen entsteht biosynthetisch vermutlich über eine Dien-Vorstufe, welche aus Zonaron durch Dehydrierung gebildet werden kann. Genaue Untersuchungen des Biosyntheseweges stehen jedoch noch aus.

In der Originalpublikation über die Isolierung von Cyclozonaron ist die enantiomere Form des natürlichen $(-)$ -($5R, 10R$)-Cyclozonarons angegeben [11], Abb. 25. Dies ist in Rahmen der Naturstoffanalytik häufig der Fall, da die absolute Konfiguration eines Naturstoffes mit Hilfe von IR-, UV-, MS- und NMR-Spektroskopie nicht ermittelt werden kann. Für Zonarol wurde durch Abbaureaktionen im Vergleich zum bekannten Manool die absolute Konfiguration als $5R, 10R$ ermittelt [62] [63]. Dies konnte in unserer Arbeitsgruppe durch Synthese der Naturstoffe ($5R, 10R$)-Zonarol und ($5R, 10R$)-Isozonarol bestätigt werden [64].

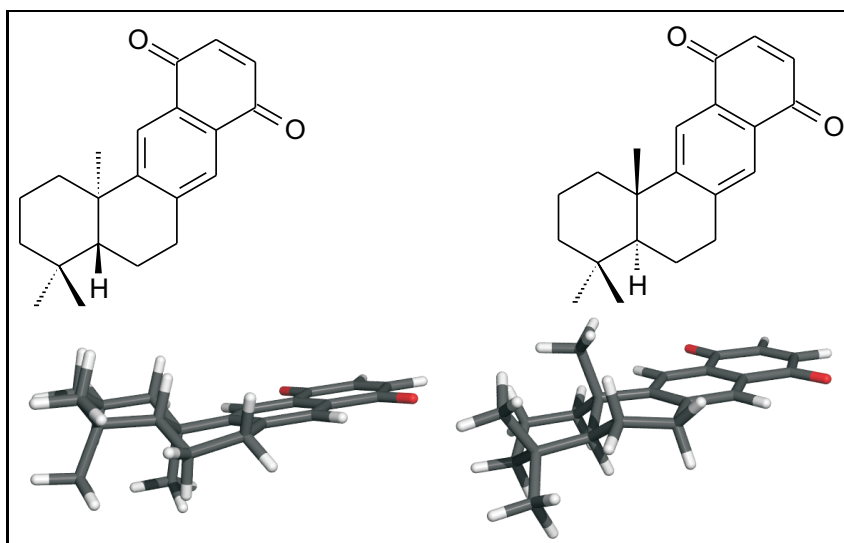


Abbildung 25: Natürliches $(-)$ -Cyclozonaron (links) und $(+)$ -Cyclozonaron (rechts).

Zeitgleich zu der hier vorgestellten Arbeit wurde durch Abbaureaktionen ausgehend von $(-)$ -Polygodial und Synthese des $(+)$ -($5S, 10S$)-Cyclozonarons die absolute Konfiguration des natürlichen $(-)$ -Cyclozonarons als $5R, 10R$ festgelegt [65].

Retrosynthetische Überlegungen führen in Analogie zur vorgeschlagenen Biosynthese zu einer Zerlegung des Moleküls in zwei Grundbausteine; den Terpen- und den Chinonteil. Anschließende Verknüpfungs- und Cyclisierungsschritte sollten

dann zum Zielmolekül führen. Das Hauptaugenmerk liegt sicher in der Darstellung des benötigten Terpenteils, welcher auch die Stereozentren enthält. Es sind zwei prinzipielle Ansätze denkbar. Zum einen lässt sich das Driman durch Abbau von Naturstoffen bekannter Konfiguration darstellen, die den Terpentel bereits mit den entsprechenden Stereozentren enthalten. Zum anderen kann der Drimanteil auch totalsynthetisch aufgebaut werden.

Nachteilig bei der Synthese von Naturstoffen mit unbekannter absoluter Konfiguration ausgehend von natürlichen Abbauprodukten ist die Tatsache, dass das Ausgangsprodukt in der Natur meist nur in einer bestimmten Konfiguration vorkommt. Einen Vorteil bietet hier die Totalsynthese, bei der durch entsprechende Planung beide Enantiomere des Zielmoleküls erhalten werden können.

Abbildung 26 zeigt die Möglichkeiten zur Synthese von Cyclozonaron. Die Routen beruhen auf dem in der Arbeitsgruppe vorhandenen Wissen über die Synthesen von Sesquiterpenarenen [67] sowie auf dem Pool der zugänglichen Ausgangsverbindungen. Als zentraler Baustein dient (\pm) -8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((\pm) -**32**) (β -Ketoester), der durch umfangreiche Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe [70] aus dem käuflichen β -Ionon aufgebaut werden kann. (\pm) -8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((\pm) -**32**) kann durch Reaktion mit $(2R, 3R)$ -Butan-2,3-diol in die beiden diastereomeren Ketale überführt werden. Diese werden chromatographisch getrennt und nach Abspaltung der Schutzgruppe liegen die beiden Verbindungen enantiomerenrein vor. Die Enantiomerentrennung auf der Stufe von (\pm) -Albicansäure ((\pm) -**33**) ist im 10-Gramm Maßstab mit α -Phenylethylamin möglich, so dass die für die Cyclozonaronsynthese erforderlichen Synthone $(+)$ -8-Oxo-12-noralbicanol oder $(+)$ -Albicansäure ($(+)$ -**33**) enantiomerenrein zur Verfügung stehen.

Für die Synthese von Cyclozonaron kann $(+)$ -Albicanol ($(+)$ -**35**) mit einer entsprechend substituierten Lithiumorganylverbindung zum Benzylalkohol umgesetzt werden (Abb. 26). Eliminierung von Wasser führt zum Dien, das in einer Heck-Reaktion das Sesquiterpenaren liefert. Abschließende Oxidation mit Cerammoniumnitrat sollte zum Cyclozonaron führen. Das für die zweite Synthesesequenz benötigte $(+)$ -Drima-(8,12),(9,11)-dien ($(+)$ -**36**) ist sowohl über $(+)$ -8-Oxo-12-noralbicanol als auch $(-)$ -Albianol ($(-)$ -**35**) zugänglich. Die Diels-Alder

Reaktion von (+)-**36** mit p-Benzochinon sollte das Sesquiterpenchinon ergeben, das noch zum Cyclozonaron oxidiert werden muss. Die Route ausgehend von (+)-Albicansäure ((+)-**33**) wurde in der vorliegenden Arbeit gewählt.

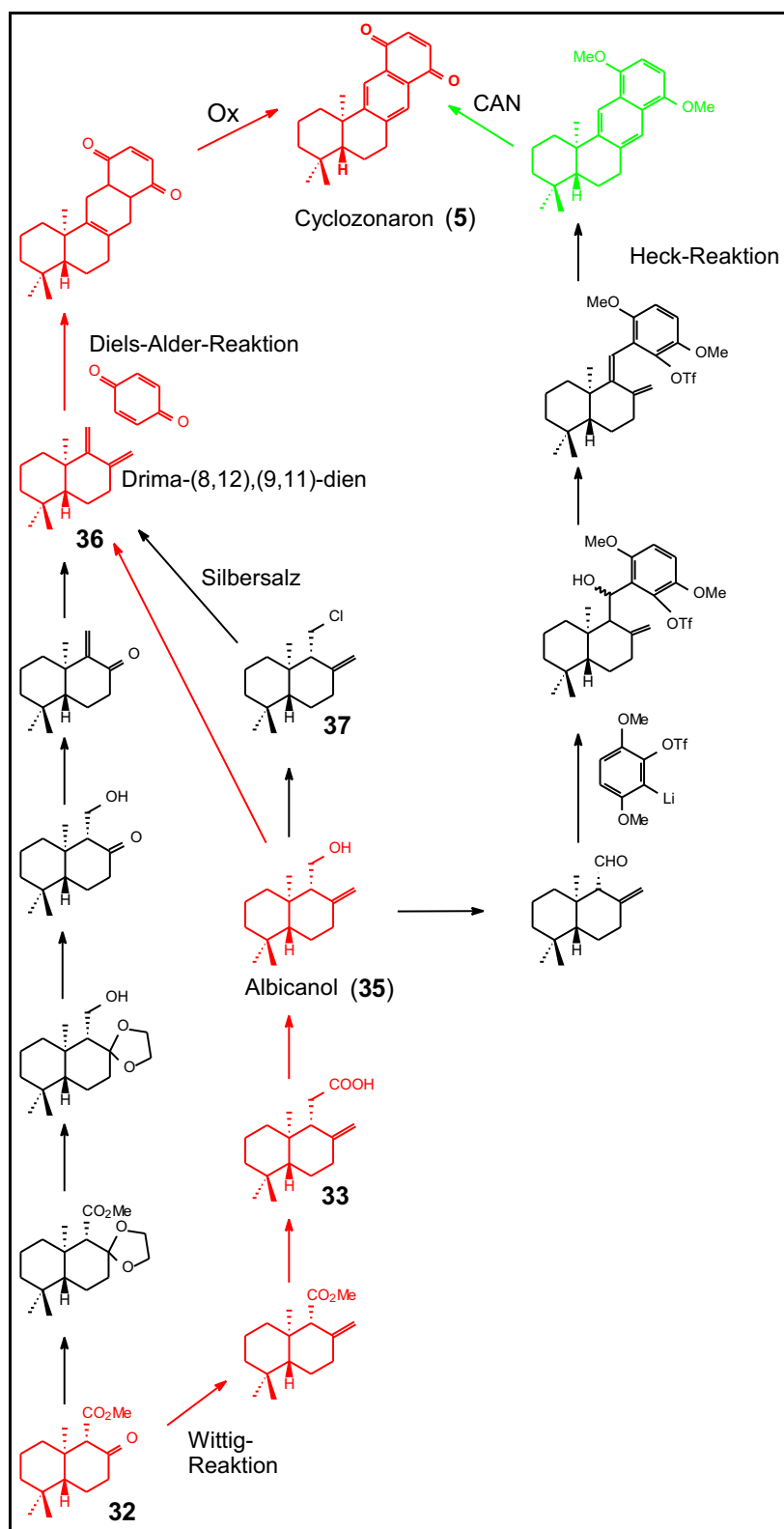


Abbildung 26: Synthesestrategien für Cyclozonaron ausgehend von 8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester (**32**).

4.2 Synthese des Drimanteils

Die von β -Ionon ausgehende Synthese des Drimanteils folgt der aus der Literatur bekannten Route [68, 69], wurde jedoch an einigen Stellen von J. Schröder [70] deutlich verbessert. Abb. 27 gibt einen Überblick über die Reaktionssequenz, mit der zunächst die Schlüsselverbindung (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**33**) aufgebaut wurde [66].

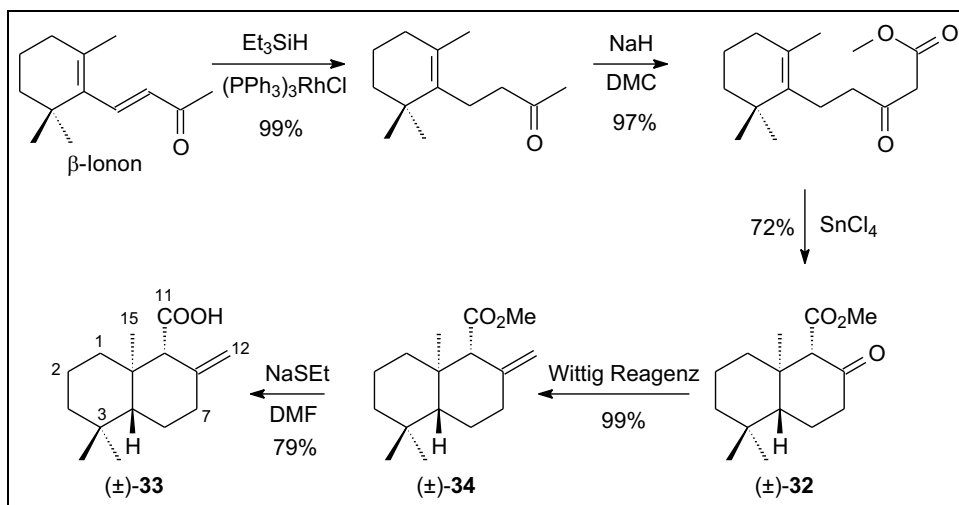


Abbildung 27: Synthese von (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**33**) ausgehend von β -Ionon

Das Ausgangsmaterial β -Ionon wurde im ersten Schritt regioselektiv hydriert, um anschließend im Zuge einer Claisen-Kondensation zum 5-(1,1,5-Trimethylcyclohex-5-en-6-yl)-3-oxopentansäuremethylester umgesetzt zu werden. Der folgende Reaktionsschritt ergibt den bicyclischen β -Ketoester ((\pm)-**32**) unter Katalyse von SnCl_4 . Die Verbindung ((\pm)-**32**) ist vielseitig einsetzbar und stellt den Ausgangspunkt einiger weiterer Naturstoffsynthesen dar¹⁰. Die Ketogruppe in Position 8 von (\pm)-**32** wird nach Wittig in die gewünschte exocyclische Methylengruppe umgewandelt. Durch Thiolyse [72] wird (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**33**) erhalten.

¹⁰Der β -Ketoester ((\pm)-**32**) ist außerdem eine der wenigen nahezu unbegrenzt lagerfähigen Verbindungen dieser Syntheseroute.

4.2.1 Racematspaltung

Auf der Stufe der (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**33**) ist die Trennung des Racemates möglich. Umsatz von racemischer (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**33**) mit dem chiralen Hilfsreagenz (+)- und (-)-Phenylethylamin und mehrfache Umkristallisation des gemischten Salzes führte nach saurer Aufarbeitung zu den optisch reinen Verbindungen (-)-**33** und (+)-**33** [71]. Die Abfolge der Umkristallisationen zeigt Abb. 28.

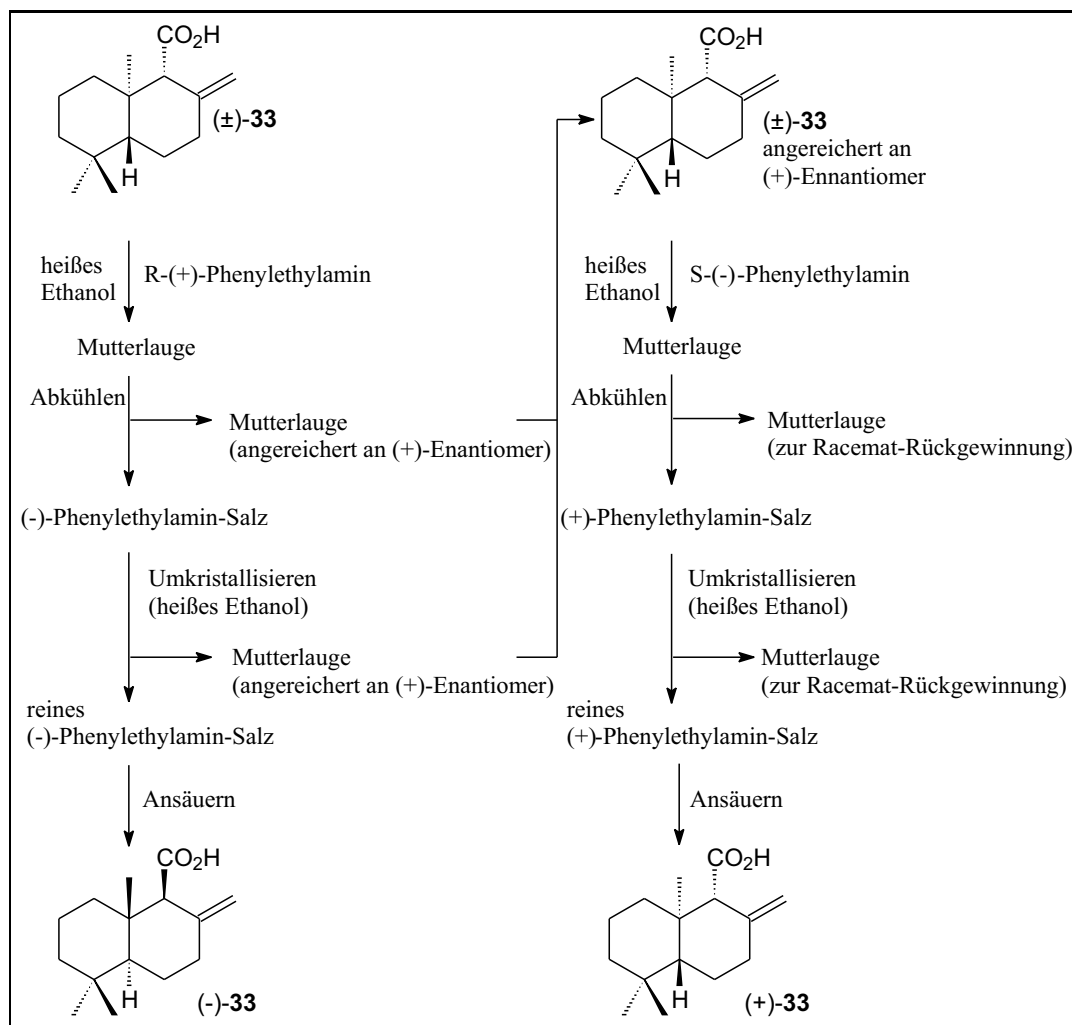


Abbildung 28: Trennung der rac. Albicansäure (\pm)-**33** in die Enantiomeren.

Racemische Albicansäure ((\pm)-**33**) wird in heißem Ethanol gelöst und mit der gleichen Menge (+)- α -Phenylethylamin versetzt. Beim Abkühlen kristallisiert

vorwiegend das (-)-Phenylethylaminsalz aus und kann abgetrennt werden. Nach erneutem Lösen in EtOH und Rekristallisieren kann die reine (-)-Albicansäure ((-)-**33**) durch Ansäuern erhalten werden. Die zurückbleibenden Mutterlaugen sind an (+)-Enantiomer angereichert. Daraus kann nach Rückgewinnung der Albicansäure und analogem Umsatz mit (-)- α -Phenylethylamin die reine (+)-Albicansäure ((+)-**33**) gewonnen werden. Da die Kristallisation der (+)- bzw. (-)-Phenylethylaminsalze nicht vollständig erfolgt, sind die jeweils in Lösung gebliebenen Mengen an racemischer (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**33**) erheblich und können zurückgewonnen werden. Durch dieses Verfahren können pro Durchlauf ca. 30%-40% des Racemates in die Enantiomere getrennt werden [70].

4.2.2 Reduktion von Albicansäuremethylester (**34**)

Üblicherweise erfolgt die Reduktion von Carbonylverbindungen durch Reagenzien, die ein Hydrid-Ion von Bor- oder Aluminiumhydriden übertragen. Es sind zahlreiche Reagenzien dieses Types bekannt. Am häufigsten werden Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid verwendet. Natriumborhydrid reagiert als milder Hydridüberträger jedoch nicht bzw. nur langsam mit Säuren oder Estern.

Zur Reduktion von Säuren bzw. Estern des Drimantyps wird Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL[®] [73] [74]) in Methylenchlorid eingesetzt. Als Lewis-Säure bildet die Aluminiumverbindung einen Komplex mit dem Carbonyl-Sauerstoffatom, so dass innerhalb des Komplexes die Übertragung eines Hydrid-Ions auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom stattfindet. Der als Zwischenprodukt gebildete Aldehyd wird durch einen Überschuß an Reagenz quantitativ zum Alkohol reduziert.

Beim Einsatz von DIBAL[®] als Hydridüberträger wird an manchen Stellen die nur partielle Reduktion des Esters zum entsprechenden Aldehyd beschrieben [75]. Im Fall des Albicansäuremethylesters geht die Reduktion mit DIBAL[®] jedoch glatt bis zur Stufe des Alkohols¹¹ (Abb. 29).

¹¹Es ist hierfür der Einsatz von mindestens 2 Mol DIBAL[®] notwendig

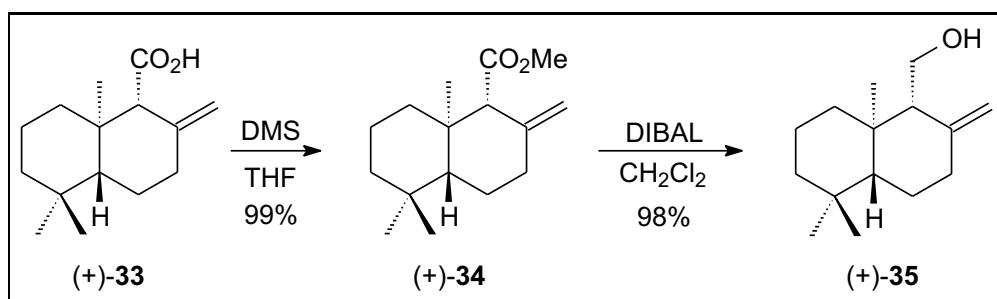


Abbildung 29: Veresterung von (+)-Albicansäure ((+)-**33**) und Reduktion des (+)-Abicansäuremethylesters ((+)-**34**) mit DIBAL[®]

4.2.3 Eliminierung von Wasser aus Albicanol (**35**)

Die Eliminierung der OH-Funktion des Albicanols zu einer zweiten exocyclischen Doppelbindung stellt den letzten Schritt in der Synthese des Driman-Grundkörpers dar. Diese Dehydratisierung läuft unter sauren Bedingungen nach einem E₁-Mechanismus [76] ab. Die Hydroxygruppe wird durch Protonierung in eine bessere Abgangsgruppe umgewandelt. Es müssen in diesem Fall Reaktionsbedingungen gefunden werden, die den Erhalt der bereits im Molekül vorhandenen, exocyclischen Doppelbindung sicherstellen und eine Umlagerung in den Ring vermeiden.

Überraschenderweise gelang die Eliminierung nicht unter milden Bedingungen, obwohl die bei der Reaktion entstehende Doppelbindung in Konjugation zur bereits vorhandenen Doppelbindung stehen würde. Da bei einer Umlagerung der bereits vorhandenen Doppelbindung in den Ring die Konjugation erhalten bleibt, stellt diese Umlagerung keine Konkurrenzreaktion zur Eliminierung dar. Säuren wie Schwefel- oder Phosphorsäure scheiden zur Eliminierung aus. Sie würden zwar eine rasche Eliminierung sicherstellen, andererseits aber auch die Umlagerung begünstigen oder zur Bildung von Estern führen [77].

In der Literatur sind mehrere Reaktionsbedingungen zur Eliminierung beschrieben. Neben dem wenig erfolgversprechenden Umsatz mit verschiedenen Säuren sind Umsetzungen mit unterschiedlichen Metalloxiden (Al₂O₃, Cr₂O₃) [78] oder die Pyrolyse von Estern [79] bekannt.

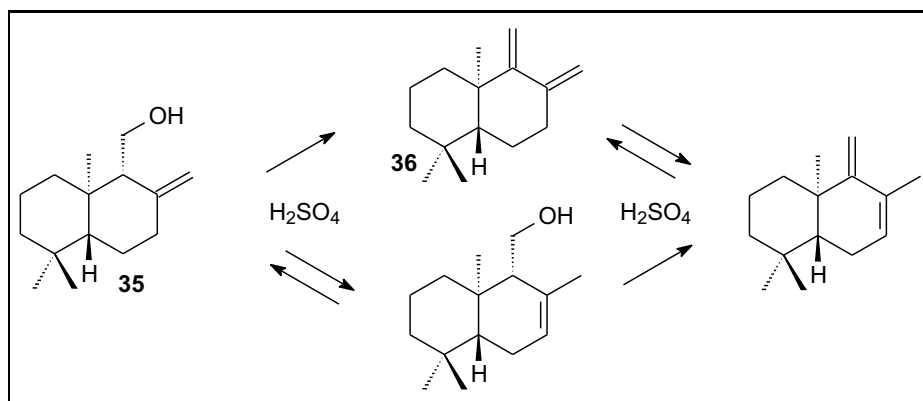


Abbildung 30: Eliminierung der Alkoholfunktion und Umlagerung der exocyclischen Doppelbindung von Albicanol (**35**) in Gegenwart starker Säure

Drei Reaktionen wurden auf ihre Eignung zur Darstellung von Drima-(8,12),(9,11)-dien (**36**) aus Albicanol (**35**) geprüft.

1. Trockenes (\pm)-Albicanol ((\pm) -**35**)¹² wird unter Argon in Benzol gelöst und mit Trichlortrifluoraceton und Pyridinium-p-toluolsulfonat unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird nach 6 Stunden abgebrochen. Es entstehen drei Produkte. Neben dem gewünschten Eliminierungsprodukt ist Umlagerungsprodukt nachweisbar. Außerdem entsteht (\pm)-7-Drimen-11-ol (Abb. 30) durch Umlagerung der Doppelbindung aus (\pm)-Albicanol. Längere Reaktionsdauer führt zur Zersetzung der Produkte und des übrigen Eduktes. Die Ausbeuten an allen drei Produkten sind gering.

Nach dem postulierten Reaktionsverlauf [77] reagiert das Trichlortrifluoraceton mit dem Alkohol zu einem Hemiketal (Abb. 31) Dieses zerfällt in Gegenwart von geringen Mengen Säure unter Abspaltung von Wasser in das Olefin und setzt wieder Trichlortrifluoraceton frei.

Bei dieser Reaktion wird laut Angabe in der Literatur p-Toluolsulfonsäure eingesetzt. Dies führt jedoch zur fast vollständigen Umlagerung der Doppelbindung. Ersetzt man die p-Toluolsulfonsäure durch Pyridinium-p-toluolsulfonat (geringere Säurestärke), so geht die Menge an gebildetem Umlage-

¹²Azeotrop getrocknet mit Benzol oder Toluol.

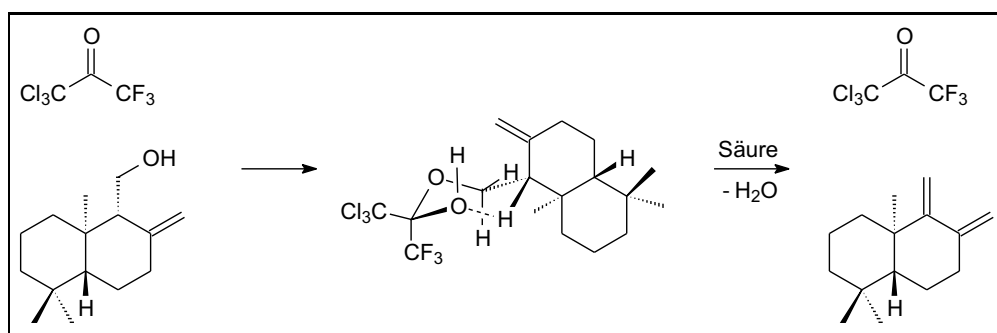


Abbildung 31: Vorgeschlagener Reaktionsverlauf der Eliminierung von Wasser in Gegenwart von Trichlortrifluoraceton.

rungsprodukt deutlich zurück, das aber immer noch das Hauptprodukt der Reaktion darstellt.

2. Trocken es (\pm)-Albicanol ((\pm)-**35**) wird unter Argon in THF gelöst. Triphenylphosphan und Azodicarbonsäurediethylester werden zugegeben. Die Reaktion läuft bei RT und wird nach 12 h abgebrochen. Es entstehen erhebliche Mengen an 7-Drimen-11-ol. Intermediär wird ein Ester gebildet, welcher eliminiert.
3. Trifluormethansulfonsäureanhydrid wird in Pyridin gelöst. Es bildet sich ein Salz mit Pyridin als „aktiviertes Anhydrid“. Dieser Schritt ist entscheidend für den Ablauf der Reaktion bereits bei niedriger Temperatur. Setzt man Triethylamin als Base ein, verläuft die Reaktion um ein vielfaches langsamer und nur bei erhöhter Temperatur. Der im zweiten Schritt zugegebene Alkohol setzt sich mit dem Trifluormethansulfonylpyridinium-Salz zum entsprechenden Albicanyltrifluormethansulfonat um, welches dann durch Eliminierung von Trifluormethansulfonsäure das gewünschte olefinische Produkt liefert. Die entstehende Trifluormethansulfonsäure wird durch überschüssiges Pyridin (Lösungsmittel) als Salz abgefangen. Somit wird eine Umlagerung der bereits vorhandenen Doppelbindung unterdrückt. (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) wird in einer Ausbeute von 68% erhalten (Abb. 32).

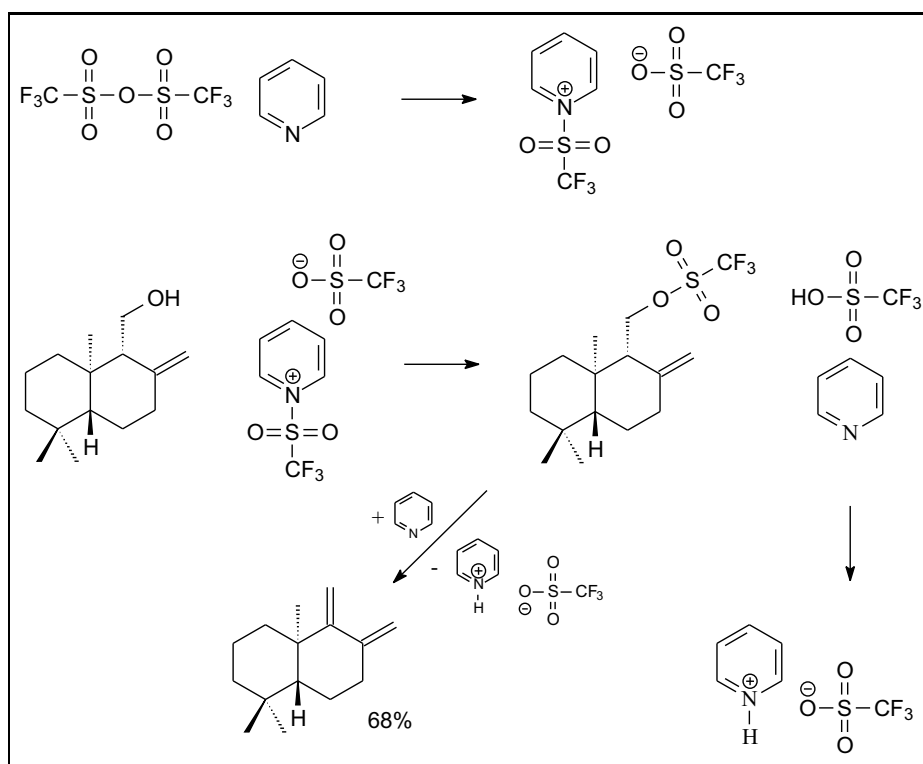


Abbildung 32: Darstellung von (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**).

4.3 Diels-Alder Reaktion zur Darstellung von (–)-Cyclozonaron ((–)-**5**)

Die Diels-Alder Reaktion ist die bekannteste $[4 + 2]$ -Cycloaddition. Sie gehört zu den sog. *konzertierten Reaktionen*, verläuft also in einem Schritt. Es sind keine Zwischenprodukte nachweisbar. Stark polare Übergangszustände scheinen nicht zu existieren, da die Polarität des Lösungsmittels keinen großen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. Die Diels-Alder Reaktion wurde eingehend mechanistisch untersucht [80]. Es bildet sich durch Addition eines Dienophils an ein Dien das entsprechende Cyclohexen. Die Bezeichnung $[4 + 2]$ -Cycloaddition erklärt sich durch die Beteiligung von vier π -Elektronen des Diens und zwei π -Elektronen des Dienophils. Die oft untersuchte Stereospezifität der Diels-Alder Reaktion ist für die hier vorgestellte Synthese des Cyclozonarons nicht von Belang, da das eingesetzte Dienophil (p-Benzochinon) symmetrisch ist.

Interessanter ist der Einfluss von Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Schon lange ist bekannt, dass die Diels-Alder Reaktion besonders schnell verläuft, wenn das Dienophil elektronenziehende Gruppen und das Dien elektronenliefernde Substituenten trägt¹³. Eine Übersicht über die relative Reaktivität einiger unterschiedlich substituierter Dienophile und Diene [81] ist in den folgenden Tabellen zusammengestellt [82].

Tabelle 3: rel. Reaktivität von Dienophilen gegenüber Cyclopentadien in der Diels-Alder Reaktion

Dienophil	rel. Geschwindigkeit
Tetracyanethen	4.3×10^7
Maleinsäureanhydrid	5.6×10^4
p-Benzochinon	9.0×10^3
Maleinsäuredinitril	91
Maleinsäuredimethylester	0.6
Acrylsäuremethylester	1.2
Acrylsäurenitril	1.0

Tabelle 4: rel. Reaktivität von Dienen gegenüber Tetracyanethen in der Diels-Alder-Reaktion

Dien	rel. Geschwindigkeit
1,3-Butadien	1
1,3-Pentadien	103
2-Methyl-1,3-butadien	45
2,4-Hexadien	1.66×10^3
1-Phenyl-1,3-butadien	385
1-Methoxy-1,3-butadien	5.09×10^4

¹³Es sind auch Beispiele bekannt, in denen das Dienophil die elektronenliefernden Substituenten und das Dien die elektronenziehenden Gruppen trägt. Diese Fälle werden als Diels-Alder Reaktionen mit *inversersem Elektronenbedarf* bezeichnet.

Bei der Synthese des (–)-Cyclozonarons ((–)-**5**) tragen sowohl das Dien als auch das Dienophil Substituenten, welche die Reaktion begünstigen. Im Falle des Dienophils wirken die beiden Ketofunktionen des p-Benzochinons deutlich elektronenziehend und am Dien erhöht der Rest des Drimankörpers die Elektronendichte.

Zusätzlich lässt sich die Reaktivität durch Katalyse von Lewis-Säure erhöhen. Wirksame Katalysatoren sind unter anderem SnCl_4 , ZnCl_2 , AlCl_3 , sowie TiCl_4 . Die Wirkung der Katalysatoren tritt typischerweise bei Dienophilen auf, die durch Carbonylgruppen aktiviert sind [83]. Die Wirkungsweise kann durch Komplexbildung der Lewis-Säure mit dem Carbonyl-Sauerstoffatom des Dienophils erklärt werden. Dadurch wird die Elektronenakzeptorfähigkeit des Dienophils gesteigert (Abb. 33).

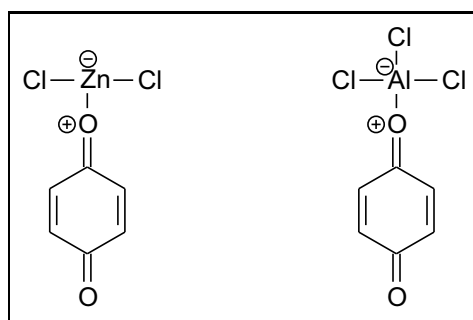


Abbildung 33: Komplexbildung des Lewis-Säure-Katalysators mit dem Dienophil

Zur Optimierung der Ausbeute wurden Versuche mit unterschiedlichen Lewis-Säuren durchgeführt. Als entscheidend stellte sich schließlich die Wahl des Katalysators bzw. des Lösungsmittels (MeOH/AcOH/KOAc) heraus. Höhersiedende Lösungsmittel wie Benzol führten zur vorzeitigen thermischen Zersetzung des Produktes.

Eine Lösung von (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) in MeOH/AcOH/KOAc (8:1:1) wird mit p-Benzochinon umgesetzt. Abhängig von der Reaktionsdauer (ca. 2 h) wird ein Gemisch aus **38a,b** und **38c** (Abb 34, Ausbeute 75–80%), oder direkt das Zielmolekül (–)-Cyclozonaron ((–)-**5**) (Ausbeute 35%) erhalten. Vergleichbare Ausbeuten wurden in Methylenchlorid als Lösungsmittel und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Katalysator gefunden (bis 89%).

Tabelle 5: Übersicht über verwendete Lewis-Säuren als Katalysatoren der Umsetzung von Drima-(8,12),(9,11)-dien (**36**) mit p-Benzochinon

Lewis-Säure	Lösungsmittel	Ergebnis
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	CH_2Cl_2	Gemisch aus 38a,b + 38c
AcOH/KOAc 8:1:1	MeOH	Gemisch aus 38a,b + 38c
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ + Lithiumperchlorat	Et_2O	Spuren von Cyclozonaron
TiCl_4	THF	Spuren von Cyclozonaron
TiCl_4	EtOH	Spuren von 38a,b + 38c
AlCl_3	CH_2Cl_2	Spuren von 38a,b + 38c
AlCl_3	EtOH	keine Reaktion
$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	THF	Zersetzung
SnCl_4	CH_2Cl_2	keine Reaktion
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	EtOH	keine Reaktion

Die Charakterisierung des Gemisches erfolgte durch NMR-Spektrometrie.

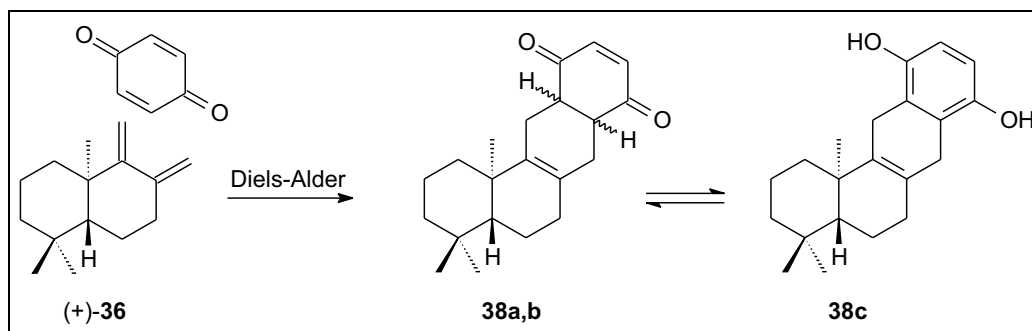


Abbildung 34: Diels-Alder-Reaktion von (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) mit p-Benzochinon.

(-)-Cyclozonaron ((-)-**5**) wird aus den drei Vorstufen **38a,b** und **38c** durch Oxidation gewonnen. Durch einfache Verlängerung der Reaktionsdauer der Diels-Alder Reaktion in MeOH/AcOH/KOAc von 2 h auf 36 h bei Raumtemperatur gelingt die Darstellung von (-)-Cyclozonaron ((-)-**5**) durch Oxidation mit überschüssigem Benzochinon. Jedoch tritt, bedingt durch die lange Reaktionsdauer, Zersetzung ein. Die Ausbeute beträgt deshalb auch nur 36%.

Eine elegante Methode stellt die Oxidation des Vorstufengemisches mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ) dar. Die Reaktion wird in Toluol unter Rückfluss durchgeführt und liefert das gewünschte $(-)-(5R,10R)$ -Cyclozonaron ($(-)-\mathbf{5}$) mit hoher Ausbeute von 95% (Abb. 35).

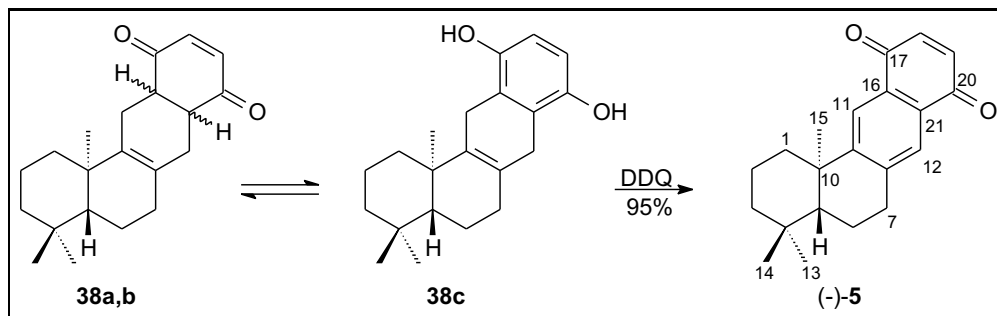


Abbildung 35: Oxidation von **38a,b**, **38c** mit DDQ zum $(-)-(5R,10R)$ -Cyclozonaron ($(-)-\mathbf{5}$)

Im ^1H -Spektrum von $(-)$ -Cyclozonaron ($(-)-\mathbf{5}$) werden zwei Signale im aromatischen Bereich bei δ 7,94 (H-11) und 7,69 (H-12) und ein Signal bei δ 6,85 für die beiden Protonen H-18/H-19 beobachtet. Die HMBC-Kreuzsignale H-7a (δ 2,93)/C-12 (δ 127,3), H-7b (δ 3,05)/C-12 (δ 127,3) erlauben die Zuordnung von C-12 und über das HMQC-Spektrum auch von H-12 (δ 7,69). Die Signale C-16/C-21 und C-18/C-19 können auch durch das HMBC-Experiment nicht zugeordnet werden und bleiben deshalb austauschbar. Ein Vergleich der spektroskopischen Daten (MS, NMR) und des Drehwertes von $(-)-\mathbf{5}$ ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -87° , CHCl_3) mit denen des Naturstoffs $(-)$ -Cyclozonaron ($(-)-\mathbf{5}$) ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -89° , CHCl_3) [11] zeigte gute Übereinstimmung.

(\pm) -Cyclozonaron ($(\pm)-\mathbf{5}$) wurde am Institut für Gesundheit und medizinische Forschungen, Marseille, im Arbeitskreis von Prof. Chermann auf seine pharmakologische Aktivität untersucht. Eine anti-HIV Wirkung wurde nicht gefunden. Dagegen zeigt $(\pm)-\mathbf{5}$ eine hohe cytotoxische Aktivität. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit den cytotoxischen Wirkungen gegenüber Humanleukämiezellen K562 von zwei weiteren Sesquiterpenchinonen (Zonaron und Isozonaron), deren Totalsynthese von J. Schröder aus unserem Arbeitskreis publiziert wurde [64].

5 Experimenteller Teil

5.1 Geräte, Materialien und Methoden

Berechnungen

Die Berechnungen zur Molekülgeometrie wurden auf Rechnern der Firma Silicon Graphics, Typ O₂ (1x 225 MHz R10000 CPU, 256 MB RAM, IRIX 6.5, 36 GB HDD) und OCTANE (2x 195 MHz R10000 CPU bzw. 1x 300 MHz R12000 CPU, 1024 MB RAM, IRIX 6.5, 36 GB HDD) ausgeführt. Zum Einsatz kamen unterschiedliche Programme wie z.B. gamess [85], welche jedoch alle die gleichen Verfahren zur Berechnung enthielten. Es wurde überprüft, ob gleiche Verfahren in Programmen unterschiedlicher Hersteller die gleichen Ergebnisse liefern. Zur Visualisierung der 3D-Strukturen wurden die Programme povray [87] und ras-mol [86] eingesetzt. Die Darstellung der Molekülstrukturen erfolgte auf PCs mit dem Programm Chemwindows.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Thermomikroskop nach Kofler der Firma Reichert bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Polarimetrie

Die Messung der Drehwerte erfolgte an einem Gerät der Firma Jasco, Typ P-1020. Als Lösungsmittel diente doppelt destilliertes Chloroform. Das Volumen der Küvette betrug 2 ml, die Schichtdicke 10 cm.

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden am IR-Spektrometer IFS 48 der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel der Probe und als Referenz dienten jeweils doppelt

destilliertes Chloroform. Die Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (Einheit: $\frac{1}{\text{cm}}$) angegeben. Die Intensität der Absorptionsbanden steht dahinter in Klammern (br = breit, s = stark, m = mittel, w = schwach).

Massenspektroskopie

Die Massenspektren wurden an einem Gerät der Firma Finnigan, Typ MAT 8500 mit Datensystem MAT SS 300 gemessen. Die Proben wurden im Direkteinlassverfahren in das Gerät gebracht und mit einer Energie von 70 eV ionisiert. Die Zahlenwerte entsprechen dem Verhältnis m/z . Die relative Signalintensität der Fragmentationensignale ist in Prozent bezogen auf den Basispeak (100%) angegeben. Zur Berechnung der Massen bei hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) werden folgende Atommassen verwendet: $^1\text{H} = 1,007825035$, $^{12}\text{C} = 12,000000000$, $^{16}\text{O} = 15,99491463$, $^{35}\text{Cl} = 34,9688$.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an Geräten der Firma Bruker, Typ Avance 250, AC 300 und Avance 500 aufgenommen. Die Messfrequenzen betrugen 250 MHz, 300 MHz und 500 MHz für ^1H -NMR Spektren und 62,5 MHz, 75 MHz und 125,76 MHz für ^{13}C -NMR Spektren. Alle Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel diente CDCl_3 , sofern nicht anders angegeben. Die chemischen Verschiebungen δ sind in [ppm], die Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Die Multiplizitäten der Signale sind in den Tabellen hinter den Werten der chemischen Verschiebung angegeben (s = Singulett, d = Dublett, dd = dupliziertes Dublett, t = Triplett, quad = Quadruplett, quint = Quintett, hept = Heptett, m = Multiplett). Als Standard wurde das jeweilige deuterierte Lösungsmittelsignal verwendet:

CDCl_3	$\delta (^1\text{H}) = 7,24 \text{ ppm (s)}, \quad \delta (^{13}\text{C}) = 77,0 \text{ ppm (t)}$
CD_3OD	$\delta (^1\text{H}) = 3,30 \text{ ppm (quint)}, \delta (^{13}\text{C}) = 49,0 \text{ ppm (hept)}$

Die Zuordnung der Signale in allen Spektren erfolgte auf der Basis von Inkrementrechnungen und durch Auswertung zweidimensionaler Spektren.

Lösungsmittel

tert.-Butylmethylether wurde in p.a. Qualität (Fa. Acros) eingesetzt.

Alle übrigen Lösungsmittel wurden in Umlaufdestillen unter Schutzgas mit dem jeweils geeigneten Trockenmittel mehrere Stunden destilliert.

- Diethylether: flüssige Kalium/Natrium-Legierung
- Methylenchlorid: Calciumhydrid
- Pyridin: Calciumhydrid
- Triethylamin: Calciumhydrid
- THF: flüssige Kalium/Natrium-Legierung

Dünnschichtchromatographie

Zur Kontrolle von Reaktionen und chromatographischen Fraktionen (Säulenchromatographie ,MPLC) wurden Chromatogramme auf Folien, Typ SIL G/UV₂₅₄, Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator der Firma Machery & Nagel (Art.-NR.: 818133) erstellt. Präparative Dünnschichtchromatographie (Schichtdicke 1mm) wurde an DC-Fertigplatten Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck ausgeführt. Die jeweiligen Lösungsmittelgemische sind bei den Verbindungen angegeben. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung im UV-Licht bei 254 nm oder durch Besprühen mit geeigneten Sprühreagenzien [84]. Es wurden eingesetzt:

- Molybdatophosphorsäure–Sprühreagenz der Firma Aldrich Chemicals Ltd. (5 %ige ethanolische Lösung von Molybdatophosphorsäure)

- Vanillin/Schwefelsäure Sprühreagenz: 0,5 g Vanillin in 100 ml H₂SO₄/Ethanol (4:1) [84]
- Resorcin-Sprühreagenz: 200 ml Ethanol p.a., 5,24 ml H₂SO₄, 0,25 ml Resorcinmonomethylether (Fa. Aldrich).

Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie mittels Flash-Technik [91] wurde Kieselgel 60, Korngröße 40 - 60 μm (230 - 400 mesh ASTM) der Firma E. Merck, Darmstadt (Art.-Nr.: 514385) verwendet.

Mitteldruckflüssigkeitschromatographie (MPLC)

Für die Trennung der Verbindungen mit der MPLC kamen zwei Systeme zum Einsatz:

Labomatic: Laboprep-MPLC Pumpeneinheit MD-50/80/100
Gradientenformer Labomat VS-200
Säule Labochrom AMC, 50 x 750 mm

Büchi: Chromatographiepumpe B-688
Gradientenformer B-687

Der Arbeitsdruck betrug 6-30 bar. Als Injektionssystem wurde ein 6-Wege-Hahn der Firmen Büchi oder Labomatic und folgende Säulen verwendet:

- Fertigsäule der Firma E. Merck, Darmstadt, Typ Lobar[®], Größe B (310-25), Art. Nr.: 10401; Kieselgel: LiChroprep[®] Si 60 (Korngröße: 40-63 μm)
- Borosilicatsäule der Firma Büchi, Nr.: 28147 mit integrierter Vorsäule; Kieselgel: LiChrospher[®] Si 60 (Korngröße: 15 μm)

Als Eluens wurden Gemische aus Hexan/Essigester, Hexan/tert.-Butylmethylether oder Toluol/Aceton mit unterschiedlichen Gradienten eingesetzt.

Hochdruckflüssigkeitsschromatographie (HPLC)

Zum Einsatz kam eine HPLC-Anlage der Firma Knauer, bestehend aus zwei Hochdruckpumpen Typ Mini-Star K-500, einem Diodenarraydetektor Typ DAD 2700 (200 nm – 600 nm) und folgenden Säulen:

- Analytische Säule, Normalphase
Fa. Knauer, Durchmesser 4 mm, Länge 25 cm, Füllung: Eurospher®-100 5 μm , Laufmittel Hexan, Essigsäureethylester.
- Analytische Säule, RP-18
Fa. Agilent, Typ Zorbax SB-C18, Korngröße 3,5 μm , sphärisches Material, Porengröße 80 Å, Durchmesser 4,6 mm, Länge 15 cm, Laufmittel Methanol, Acetonitril, Wasser.
- Semipräparative Säule, Normalphase
Fa. Knauer, Durchmesser 8 mm, Länge 25 cm, Füllung: LiChrospher®-100 5 μm , Laufmittel Hexan, Essigsäureethylester.
- Semipräparative Säule, RP-18

Fa. Agilent, Typ Zorbax SB-C18, Korngröße 5 μm , sphärisches Material, Porengröße 80 Å, Durchmesser 8 mm,

Länge 25 cm, Laufmittel Methanol, Acetonitril, Wasser.

Die Laufmittel wurden bezogen von der Firma Acros und entsprachen der Qualität HPLC gradient grade.

5.2 Analytik von *Mollisia caesia* Sacc.

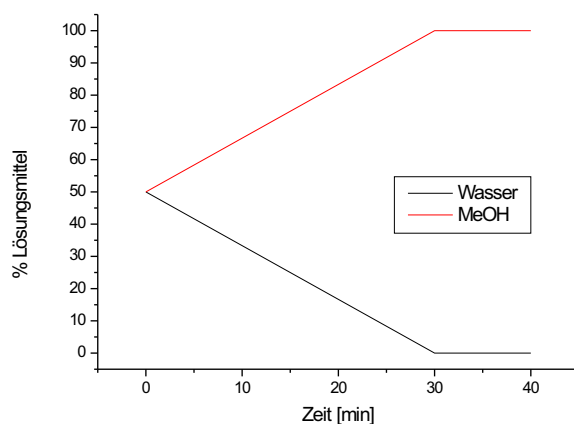
5.2.1 Chromatographie des Extraktes

Zur Trennung mittels analytischer Dünnschichtchromatographie kommt als mobile Phase ein Gemisch von n-Hexan/Essigsäureethylester/Eisessig (80:19:1) zum Einsatz. Das DC wird dreimal entwickelt. Die Detektion erfolgt mit UV-Licht bei 254 nm Wellenlänge. Es ist neben Mollisin (R_f -Wert: 0,65) eine weitere Verbindung zu identifizieren (R_f -Wert: 0,53).

Zur Trennung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie werden 10,0 mg des Rohextraktes auf der Startlinie aufgetragen. Die Platte wird wie im Fall der analytischen DC dreimal mit der mobilen Phase n-Hexan/Essigsäureethylester/Eisessig (80:19:1) entwickelt und anschließend getrocknet. Die Detektion erfolgt durch UV-Licht bei 254 nm Wellenlänge. Eine saubere Trennung von Mollisin und der Verbindung mit dem R_f -Wert 0,53 ist nicht möglich.

Die Untersuchung des Rohextraktes mittels analytischer HPLC erfolgt zunächst an Umkehrphase (RP-Trennmateriel). Als Säule dient eine analytische RP-18 Säule der Firma Agilent, (Daten Seite 75). Als mobile Phase wird ein Wasser / Methanol Gemisch eingesetzt. Die Flussrate beträgt 1 ml/min.

Zeit	Wasser	Methanol	Detektion
0	50 %	50 %	254 nm
30 min	0 %	100 %	254 nm
40 min	0 %	100 %	254 nm

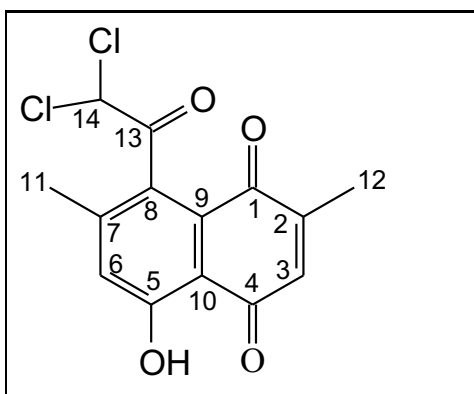


Die nach der HPLC und Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Verbindungen waren vollständig zersetzt. Wenn anstelle von Wasser/Methanol – Wasser/Acetonitril Gemische verwendet werden, wird keine Zersetzung beobachtet. Eine deutlich bessere semipräparative Trennung als an RP– gelingt an Normalphase–Säulenmaterial (Kieselgel; Fa. Kauer, Daten Seite 75).

Die Trennung erfolgt mittels semipräparativer HPLC. Als Säule dient eine SiO₂-Säule der Firma Knauer (Daten Seite 75). Als mobile Phase wird ein Gemisch von Hexan und Essigsäureethylester (90:10) eingesetzt. Die Flussrate beträgt 3 ml/min.

Es konnten in 22 Durchläufen aus 35,1 mg Rohextrakt 13,6 mg Mollisin (**12**), 4,3 mg Mollisin A (**13**) und 6,8 mg Mollisin B (**14**) erhalten werden.

5.2.2 Spektroskopische Daten von Mollisin (**12**)



Summenformel:	C ₁₄ H ₁₀ O ₄ Cl ₂
Molekulargewicht:	313,13 $\frac{g}{mol}$
R _f -Wert:	0,4 (H/EE 3:1)

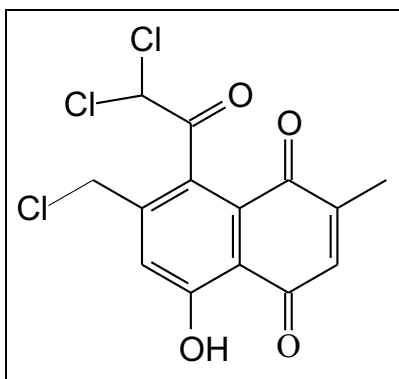
MS $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 312 (>1, M⁺), 230 (9), 229 (100 [M – CHCl₂]⁺), 201 (3), 145 (2), 115 (3), 32 (3).

HRMS $\frac{m}{z}$: 229,0501; berechnet für C₁₃H₉O₄: 229,0501

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	186,0
C-2	—	—	—	148,7
C-3	6,83	s	1 H	136,1
C-4	—	—	—	189,3
C-5	OH 12,07	—	—	162,2
C-6	7,17	s	1 H	126,1
C-7	—	—	—	146,3
C-8	—	—	—	130,1
C-9	—	—	—	126,0
C-10	—	—	—	112,8
C-11	2,41	s	3 H	20,6
C-12	2,15	s	3 H	16,4
C-13	—	—	—	191,9
C-14	6,30	s	1 H	70,9

5.2.3 Spektroskopische Daten von Mollisin A (13)



Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl}_3$

Molekulargewicht: $347,57 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f -Wert: 0,31
(H/EE 3:1)

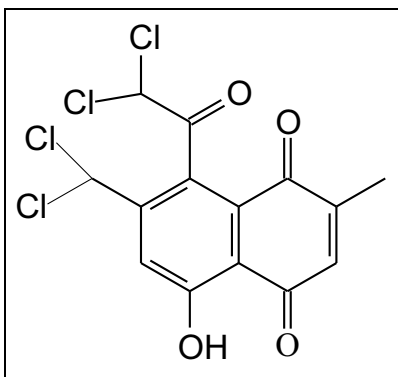
MS $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 346 (>1 , M^+), 266 (27), 263 (100 $[\text{M} - \text{CHCl}_2]^+$), 228 (9), 97 (2), 71 (2), 57 (3).

HRMS $\frac{m}{z}$: 263,0111; berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_4\text{Cl}$: 263,0111

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	185,7
C-2	—	—	—	149,1
C-3	6,88	m	1 H	136,2
C-4	—	—	—	189,3
C-5	OH 12,09	—	—	162,8
C-6	7,61	s	1 H	125,9
C-7	—	—	—	144,4
C-8	—	—	—	128,0
C-9	—	—	—	124,0
C-10	—	—	—	114,0
C-11	4,57	s	2 H	42,0
C-12	2,17	s	3 H	16,5
C-13	—	—	—	191,2
C-14	6,29	s	1 H	70,7

5.2.4 Spektroskopische Daten von Mollisin B (14)



Summenformel: $C_{14}H_8O_4Cl_4$
 Molekulargewicht: $382,01 \frac{g}{mol}$
 R_f -Wert: 0,33
 (H/EE 3:1)

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 382 (>1, M^{+}), 347 (2), 301 (9), 299 (80),
 297 (100 [$M - CHCl_2$] $^{+}$), 262 (38), 199 (6).

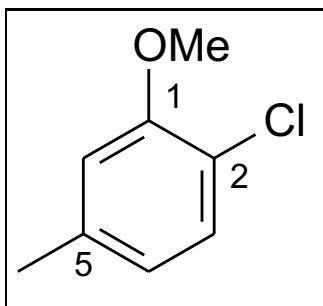
HRMS $\frac{m}{z}$: 296,9721; berechnet für $C_{13}H_7O_4Cl_2$: 296,9721

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1H)$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}C)$ [ppm]
C-1	—	—	—	185,5
C-2	—	—	—	149,4
C-3	6,91	m	1 H	136,2
C-4	—	—	—	189,1
C-5	OH 12,08	—	—	162,8
C-6	7,97	s	1 H	125,0
C-7	—	—	—	147,0
C-8	—	—	—	130,4
C-9	—	—	—	125,3
C-10	—	—	—	115,5
C-11	6,61	s	1 H	66,4
C-12	2,18	s	3 H	16,5
C-13	—	—	—	190,1
C-14	6,24	s	1 H	70,8

5.3 Aromatische Verbindungen

5.3.1 2-Chlor-5-methylanisol (**18**)



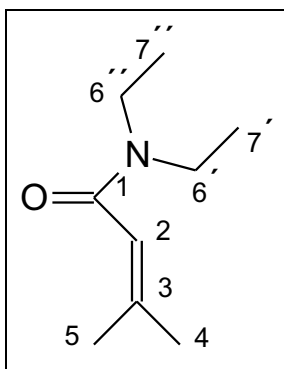
Summenformel:	C_8H_9OCl
Molekulargewicht:	$156,61 \frac{g}{mol}$
R_f -Wert:	0,64 (H/EE 9:1)

1,01 g 2-Chlor-5-methylphenol (7,04 mmol) werden in 50 ml abs. Methanol gelöst. Es werden 7 ml Tetraethylammoniumhydroxid Lsg. ($\sim 25\%$ ig; $\sim 1,5$ M in Methanol, Fa. Fluka) zugegeben. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer i.Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 40 ml abs. THF gelöst. Es werden unter Wasserkühlung (RT) 2 ml Dimethylsulfat langsam zugetropft. Die Lösung wird 10 min. bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 20 ml NH_3 -Lsg. (25% in Wasser, Fa. Aug. Heidinger) zugegeben und 20 min gerührt, um überschüssiges Dimethylsulfat umzusetzen. Die Lösung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und 3x mit je 50 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit 2 M K_2CO_3 -Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die Lösung wird über SiO_2 filtriert, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lsm. am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt. Man erhält 1,09 g 2-Chlor-5-methylanisol (**18**) als farbloses Öl (Ausbeute 99%).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 156 (100, M^+), 141 (33), 121 (56), 91 (25), 77 (79), 51 (16).

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	—	156,5
C-2	—	—	—	—	121,9
C-3	6,99	d	6	1 H	130,9
C-4	6,52	d	6	1 H	123,3
C-5	—	—	—	—	139,0
C-6	6,51	bs	—	1 H	120,2
C-7	2,35	s	—	3 H	21,4
C-8	3,87	s	—	3 H	56,0

5.3.2 3-Methylcrotonsäurediethylamid (19)

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$
 Molekulargewicht: $155,24 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$
 R_f -Wert: 0,25
 (H/EE 9:1)

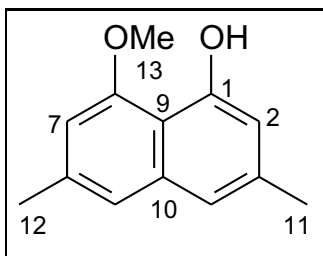
Es werden 3 ml Diethylamin (28,7 mmol) in 5 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird unter Argon auf -78°C abgekühlt. Es wird eine Lösung von 6 ml 3,3-Dimethylacryloylchlorid (50,5 mmol) in 10 ml abs. CH_2Cl_2 langsam zuge tropft. Die Reaktion wird unter Rühren innerhalb 1 h auf RT aufgetaut. Zum Reaktionsabbruch werden 20 ml ges. NH_4Cl -Lsg. zugegeben. Es wird 3x mit EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lsm. am Rotationsverdampfer i. Vak. entfernt. Man erhält 4,0 g 3-Methylcrotonsäurediethylamid (**19**) als dunkelgelbes Öl (Ausbeute 90%).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 155 (29, M^{+}), 140 (5), 114 (4), 100 (92), 91 (8), 83 (32), 72 (12), 58 (100), 55 (23), 44 (27).

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	—	167,0
C-2	5,77	quart	1,4	1 H	120,0
C-3	—	—	—	—	145,9
C-4	1,76	d	1,4	3 H	26,9
C-5	1,85	d	1,4	3 H	19,4
C-6	3,29	quart	7,1	2 H	41,2
C-6'	3,37	quart	7,1	2 H	39,4
C-7	1,07	t	—	3 H	13,1
C-7'	1,07	t	—	3 H	13,1

5.3.3 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (**20**)



Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 Molekulargewicht: $202,10 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$
 R_f -Wert: 0,65
 (H/EE 9:1)

Es werden 1,6 g 3-Methylcrotonsäurediethylamid (**20**) (10,3 mmol) in 20 ml abs. THF gelöst und unter Argon auf -78°C gekühlt. Es werden 17,5 ml Lithiumdiethylamid-Lsg. (17,5 mmol, 1 M in Hexan, Fa. Aldrich) mit abs. THF auf 30 ml Gesamtvolumen verdünnt und diese Lösung langsam zur Reaktionslösung zugegeben. Der Ansatz wird 30 min bei -78°C gerührt. Es werden 1,56 g

2-Chlor-5-methylanisol (**18**, 10,0 mmol) in 10 ml abs. THF gelöst und langsam zum Ansatz zugetropft und eine weitere Stunde bei -78°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf RT aufgetaut und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 50 ml ges. NH₄Cl-Lsg. zugegeben. Es wird 3x mit je 50 ml EE extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na₂SO₄/SiO₂ filtriert. Das Lsm. wird am Rotationsverdampfer i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel (60) mit H/EE 9:1 als mobiler Phase. Man erhält 728 mg 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (**20**) als beigen Feststoff (Ausbeute 36%).

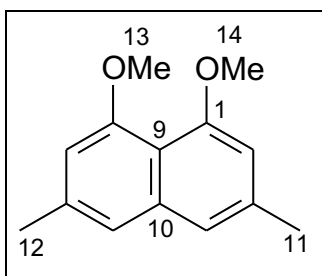
MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 202 (100, M⁺), 188 (4), 187 (2), 159 (90), 141 (5), 128 (9), 115 (13), 101 (5), 91 (4), 77 (3).

HRMS $\frac{m}{z}$ = 202,0994; berechnet für C₁₃H₁₄O₂: 202,0994

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	—	156,0
C-2	6,55	quart	1,0	1 H	111,3
C-3	—	—	—	—	137,9
C-4	6,95	bs	—	1 H	120,2
C-5	6,85	bs	—	1 H	117,6
C-6	—	—	—	—	137,0
C-7	6,36	bs	—	1 H	105,3
C-8	—	—	—	—	154,1
C-9	—	—	—	—	111,3
C-10	—	—	—	—	135,6
C-11	2,29	d	1,0	3 H	21,6
C-12	2,28	s	—	3 H	21,9
C-13	3,83	s	—	3 H	55,9
HO-1	9,05	s	—	1 H	

5.3.4 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**)



Summenformel: $C_{14}H_{16}O_2$
 Molekulargewicht: $216,28 \frac{g}{mol}$
 R_f -Wert: 0,55
 (H/EE 9:1)

1,6 g 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (**20**) (7,9 mmol) werden in 80 ml abs. Methanol gelöst. Es werden 5,5 ml Tetraethylammoniumhydroxid Lsg. (8,25 mmol, ~25 %ig; ~1,5 M in Methanol, Fa. Fluka) zugegeben. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer i.Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 80 ml abs. THF gelöst. Es werden unter Wasserkühlung (RT) 4 ml Dimethylsulfat (23,7 mmol) langsam zugetropft. Die Lösung wird 10 min bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden unter Wasserkühlung 60 ml NH_3 -Lsg. (25% in Wasser, Fa. Aug. Heindinger) zugegeben und 20 min gerührt, um überschüssiges Dimethylsulfat umzusetzen. Die Lösung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und 3x mit je 80 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit 2 M K_2CO_3 -Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die Lösung wird über SiO_2 filtriert, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lsm. am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt. Man erhält 1,67 g 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) als farblosen Feststoff (Ausbeute 98%).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 216 (100, M^+), 186 (3), 173 (13), 158 (7), 143 (29), 128 (27), 115 (12), 108 (5), 77 (4).

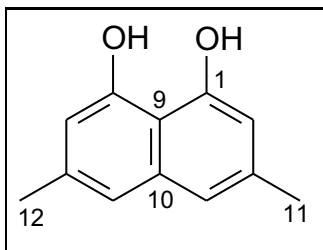
NMR-Daten:

Position	$\delta(^1H)$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}C)$ [ppm]
C-1	—	—	—	—	156,3
C-2	6,50	quart	1,5	1 H	106,4
C-3	—	—	—	—	138,4

Fortsetzung auf der nächsten Seite

NMR-Daten Fortsetzung

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-4	6,98	s	—	1 H	116,3
C-5	6,98	s	—	1 H	116,3
C-6	—	—	—	—	138,4
C-7	6,50	quart	1,5	1 H	106,4
C-8	—	—	—	—	156,3
C-9	—	—	—	—	124,6
C-10	—	—	—	—	133,2
C-11	2,34	d	1,5	3 H	20,9
C-12	2,34	d	1,5	3 H	20,9
C-13	3,86	s	—	3 H	55,8
C-14	3,86	s	—	3 H	55,8

5.3.5 3,6-Dimethyl-1,8-naphthalindiol (**22**)

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$
 Molekulargewicht: $188,23 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$
 R_f-Wert: 0,36
 (H/EE 3:1)

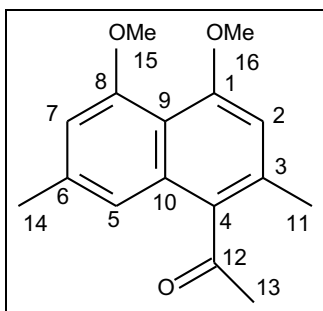
202 mg 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (**20**) (1 mmol) werden zweimal mit Benzol azeotrop getrocknet und unter Argon in 15 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Es werden 3 ml BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2 , 3 mmol) zugegeben. Die Lösung verfärbt sich sofort dunkelbraun. Der Reaktionsumsatz wird mittels DC kontrolliert. Nach ca 90 min. Rühren bei 0°C ist die Reaktion abgeschlossen und wird durch Zugabe von 30 g SiO_2 beendet. Das Produkt wird mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit H/EE 3:1 als mobiler Phase gereinigt. Man erhält 135 mg 3,6-Dimethyl-1,8-naphthalindiol (**22**) als farblose Flüssigkeit (Ausbeute 72%).

ESI-MS $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 188 (100, M^{+})

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	155,0
C-2	6,47	s	1 H	110,5
C-3	—	—	—	138,6
C-4	6,90	s	1 H	119,0
C-5	6,90	s	1 H	119,0
C-6	—	—	—	138,6
C-7	6,47	s	1 H	110,5
C-8	—	—	—	155,0
C-9	—	—	—	112,5
C-10	—	—	—	137,7
C-11	2,31	s	3 H	21,7
C-12	2,31	s	3 H	21,7

5.3.6 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (23)



Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$
 Molekulargewicht: $258,32 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$
 R_f -Wert: 0,47
 (H/EE 2:1)

128,1 mg 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) (0,59 mmol) werden zweimal mit Benzol azeotrop getrocknet und unter Argon in 5 ml 1,2-Dichlorethan p.a. gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Es werden 90 mg Acetylchlorid p.a.

(1,15 mmol) und 0,1 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,78 mmol, 48 % BF_3 , Fa. Fluka) zugegeben. Die Lösung wird bei 0°C gerührt. Nach 2 h werden nochmals 90 mg Acetylchlorid p.a. (1,15 mmol) und 0,1 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,78 mmol, 48 % BF_3 , Fa. Fluka) zugegeben. Der Reaktionsumsatz wird mittels DC kontrolliert. Im Verlauf der Reaktion bildet sich schwarzgrüner Feststoff. Nach weiteren 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von 30 ml H_2O abgebrochen.

Zur Aufarbeitung wird 3x mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden zur Entfernung der entstandenen Essigsäure 2x mit je 30 ml 2 M KHCO_3 -Lsg. und 1x mit 50 ml ges. NaCl -Lsg. gewaschen. Es wird über $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$ filtriert und das Lsm. am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt.

Das Produkt wird mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit H/EE 2:1 als mobiler Phase gereinigt. Man erhält 94,2 mg 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) als farblosen Feststoff. Es können 48,1 mg 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) (Edukt, 0,22 mmol) zurückgewonnen werden. Die Ausbeute an 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) beträgt 61% (bzw. 98% bezogen auf den Umsatz).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 258 (48, M^+), 243 (100), 215 (10), 200 (11), 171 (7), 157 (6), 141 (17), 128 (20), 115 (12), 91 (5), 77 (8), 63 (5), 44 (9).

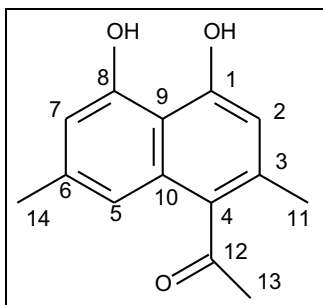
NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	157,1
C-2	6,53	s	1 H	107,2
C-3	—	—	—	133,0
C-4	—	—	—	131,2
C-5	6,86	s	1 H	115,7
C-6	—	—	—	137,3
C-7	6,61	s	1 H	107,7

Fortsetzung auf der nächsten Seite

NMR-Daten Fortsetzung

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-8	—	—	—	157,1
C-9	—	—	—	113,8
C-10	—	—	—	n.d.
C-11	2,32	s	3 H	19,4
C-12	—	—	—	208,6
C-13	2,55	s	3 H	32,9
C-14	2,39	s	3 H	21,9
C-15	3,90	s	3 H	55,9
C-16	3,91	s	3 H	55,9

5.3.7 1-Acetyl-2,7-dimethyl-4,5-naphthalindiol (**24**)

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$
 Molekulargewicht: $230,27 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$
 R_f -Wert: 0,45
 (EE)

50 mg 1-Acetyl-2,7-dimethoxy-4,5-dimethylnaphthalin (**23**) (0,194 mmol) werden zweimal mit Benzol azeotrop getrocknet und unter Argon in 5 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Es werden 1,2 ml BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2 , 1,2 mmol) zugegeben. Die Lösung verfärbt sich sofort dunkelrot. Der Reaktionsumsatz wird mittels DC kontrolliert. Nach ca 30 min. Rühren bei 0°C ist die Reaktion abgeschlossen und wird durch Zugabe von 10 g SiO_2 beendet. Das Produkt wird mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit EE als mobiler Phase gereinigt. Man erhält 27 mg 1-Acetyl-2,7-dimethyl-4,5-naphthalindiol (**24**) als gelben Feststoff (Ausbeute 62%).

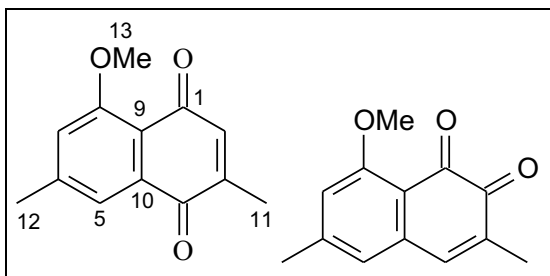
MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 230 (3, M⁺), 213 (18), 187 (43), 129 (16), 95 (37),
83 (46), 55 (98), 41 (100).

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	156,0
C-2	6,34	s	1 H	110,8
C-3	—	—	—	134,5
C-4	—	—	—	133,2
C-5	6,71	s	1 H	114,1
C-6	—	—	—	139,9
C-7	6,42	s	1 H	111,0
C-8	—	—	—	155,0
C-9	—	—	—	n.d.
C-10	—	—	—	129,2
C-11	2,25	s	3 H	19,6
C-12	—	—	—	211,4
C-13	2,55	s	3 H	32,9
C-14	2,32	s	3 H	22,2

5.3.8 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**25a**)

8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,2-naphthochinon (**25b**)



Summenformel: $C_{13}H_{12}O_3$
 Molekulargewicht: $216,24 \frac{g}{mol}$
 R_f-Wert **25a/25b**: 0,35/0,31
 (H/EE 3:2)

202 mg 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (**20**) (1 mmol) werden in Acetonitril gelöst. Als Oxidationskatalysator werden 20 mg Salcomin¹⁴ [61] (0,062 mmol) zugegeben. über eine Kapillare wird gasförmiger Sauerstoff eingeleitet. Die Lösung wird ca. 2 h bei RT gerührt. Der Reaktionsumsatz wird mittels DC kontrolliert. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lsm. am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt.

Das Produkt wird mittels MPLC-Chromatografie an Kieselgel 60 (12 μ m, sphärisch) mit H/EE als mobiler Phase und dem Lösungsmittelgradienten H/EE 3:2 -> 1:2 gereinigt. Man erhält 93 mg 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**25a**) als gelben Feststoff (Ausbeute 48%) und 87 mg 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,2-naphthochinon (**25b**) als orangeroten Feststoff (Ausbeute 40%).

ESI-MS $\frac{m}{z}$ beide Verbindungen (Intensität %): 216 (100, M⁺)

NMR-Daten für 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**25a**):

Position	$\delta(^1H)$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}C)$ [ppm]
C-1	—	—	—	—	185,1
C-2	6,67	quart	1,6	1 H	134,0
C-3	—	—	—	—	147,2

Fortsetzung auf der nächsten Seite

¹⁴N,N'-Bis(salicyliden)-ethylendiaminocobalt-(II), Co(SAL EN)₂

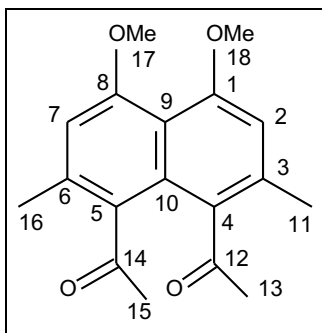
NMR-Daten Fortsetzung

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-4	—	—	—	—	173,7
C-5	7,53	bs	—	1 H	123,2
C-6	—	—	—	—	144,0
C-7	7,05	bs	—	1 H	124,5
C-8	—	—	—	—	160,3
C-9	—	—	—	—	118,5
C-10	—	—	—	—	136,1
C-11	2,09	d	1,6	3 H	16,3
C-12	2,44	s	—	3 H	21,1
C-13	3,96	s	—	3 H	63,5

NMR-Daten für 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,2-naphthochinon (25b):

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	—	181,0
C-2	—	—	—	—	175,8
C-3	—	—	—	—	135,2
C-4	7,65	quart	1,4	1 H	145,1
C-5	7,13	bs	—	1 H	124,3
C-6	—	—	—	—	146,1
C-7	6,54	bs	—	1 H	119,0
C-8	—	—	—	—	158,3
C-9	—	—	—	—	113,9
C-10	—	—	—	—	137,5
C-11	1,95	d	1,4	3 H	17,3
C-12	2,40	s	—	3 H	23,3
C-13	3,83	s	—	3 H	56,5

5.3.9 1,8-Diacetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**26**)



Summenformel: $C_{18}H_{20}O_4$
 Molekulargewicht: $300,36 \frac{g}{mol}$
 R_f -Wert: 0,41
 (H/EE 3:1)

64,1 mg 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) (0,3 mmol) werden zweimal mit Benzol azeotrop getrocknet und unter Argon in 3 ml 1,2-Dichlorethan p.a. gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Es werden 50 mg Acetylchlorid p.a. (0,6 mmol) und 79,2 mg $AlCl_3$ (0,6 mmol) zugegeben. Die Lösung wird bei 0°C gerührt. Nach 2 h werden nochmals 50 mg Acetylchlorid p.a. (0,6 mmol) und 79,2 mg $AlCl_3$ (0,6 mmol) zugegeben. Der Reaktionsumsatz wird mittels DC kontrolliert. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Der Reaktionsabbruch erfolgt durch Hydrolyse mit 20 ml H_2O .

Zur Aufarbeitung wird 3x mit je 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden zur Entfernung der entstandenen Essigsäure 2x mit je 20 ml 2 M $KHCO_3$ -Lsg. und 1x mit 30 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Es wird über Na_2SO_4/SiO_2 filtriert und das Lsm. am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt.

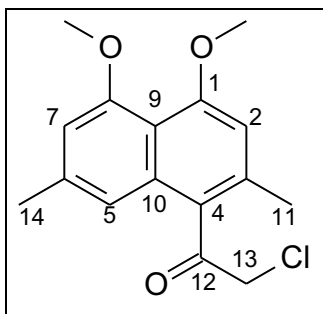
Das Produkt wird mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit H/EE 3:1 als mobiler Phase gereinigt. Man erhält 48 mg 1,8-Diacetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**26**) als farblosen Feststoff. Es können 24 mg 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) (Edukt, 0,11 mmol) zurückgewonnen werden. Die Ausbeute an 1,8-Diacetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**26**) beträgt 54% (bzw. 86% bezogen auf den Umsatz).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 300 (3, M^+), 286 (8), 257 (100), 244 (24), 229 (51), 213 (11), 152 (2), 128 (5), 43 (5).

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	152,3
C-2	6,62	s	1 H	108,2
C-3	—	—	—	138,4
C-4	—	—	—	128,4
C-5	—	—	—	128,4
C-6	—	—	—	138,4
C-7	6,62	s	1 H	108,2
C-8	—	—	—	152,3
C-9	—	—	—	n.d.
C-10	—	—	—	127,4
C-11	2,31	s	3 H	21,0
C-12	—	—	—	200,4
C-13	2,34	s	3 H	28,1
C-14	—	—	—	200,4
C-15	2,34	s	3 H	28,1
C-16	2,31	s	3 H	21,0
C-17	3,93	s	3 H	55,8
C-18	3,93	s	3 H	55,8

5.3.10 1-Chloracetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**27**)



Summenformel: $C_{16}H_{17}O_3Cl$

Molekulargewicht: $292,76 \frac{g}{mol}$

R_f -Wert: 0,58
(H/EE 3:1)

88 mg 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) (0,41 mmol) werden zweimal mit Benzol azeotrop getrocknet und unter Argon in 7 ml Dichloracetylchlorid p.a. (42 mmol, Fa. Acros) gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Es werden 0,1 ml Titantetrachlorid (0,91 mmol, Fa. Fluka) zugegeben. Die Lösung wird 12 h bei 0°C gerührt. Der Reaktionsumsatz wird mittels DC kontrolliert. Der Reaktionsabbruch erfolgt durch Hydrolyse mit 1 ml H₂O.

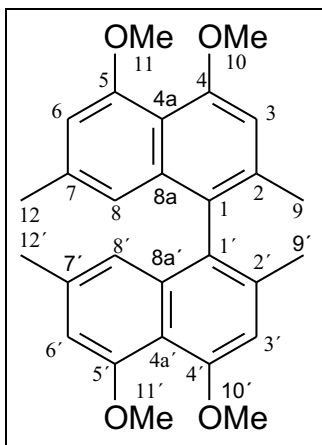
Zur Aufarbeitung wird der Rückstand in insgesamt 10 ml Et₂O gelöst. Die org. Phase wird 3x mit H₂O, 2 M KHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. behandelt. Es wird über Na₂SO₄/SiO₂ filtriert und das Lsm. am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit H/EE 7:1 als mobiler Phase vorgereinigt. Die endgültige Reinigung der Verbindung erfolgt an der MPLC über Kieselgel 60 (12µm Korngröße), mit Hexan : t-BuOMe 7:1 als Elutionsmittel. Man erhält 9,5 mg 1-Chloracetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**27**) als hellgelbes Öl (Ausbeute 8 %).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 292 (14, M⁺), 243 (100), 215 (8), 200 (6), 185 (3), 171 (8), 141 (14), 115 (8), 99 (5), 85 (8), 69 (14), 57 (11).

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	158,2
C-2	6,56	s	1 H	107,1
C-3	—	—	—	133,4
C-4	—	—	—	126,0
C-5	6,75	s	1 H	115,5
C-6	—	—	—	133,7
C-7	6,65	s	1 H	108,1
C-8	—	—	—	157,3
C-9	—	—	—	114,0
C-10	—	—	—	138,3
C-11	2,34	s	3 H	19,9
C-12	—	—	—	200,8
C-13	4,50	s	2 H	50,6
C-14	2,41	s	3 H	22,0
C-15	3,93	s	3 H	56,1
C-16	3,95	s	3 H	56,1

5.3.11 (*R,S*)-4,4',5,5'-Tetramethoxy-2,2',7,7'-tetramethyl-1,1'-binaphthyl (**28**)



Summenformel: $C_{28}H_{30}O_4$
 Molekulargewicht: $430,55 \frac{g}{mol}$
 R_f -Wert: 0,35
 (H/EE 3:1)

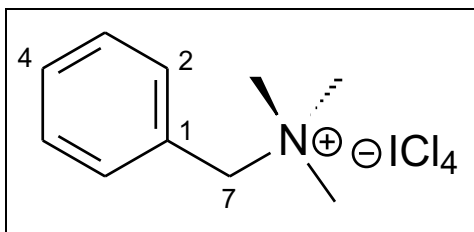
78 mg 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) (0,36 mmol) werden zweimal mit Benzol azeotrop getrocknet und unter Argon in 7 ml Dichloracetylchlorid p.a. (77,3 mmol, Fa. Acros) gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Es werden 36 mg Kupfertriflat (0,17 mmol, Fa. Fluka) zugegeben. Die Lösung wird aufgetaut und 36 h bei RT gerührt. Der Reaktionsumsatz wird mittels DC kontrolliert. Der Reaktionsabbruch erfolgt durch Hydrolyse mit 5 ml H₂O. Zur Aufarbeitung wird der Rückstand in insgesamt 10 ml EE gelöst. Die org. Phase wird 3x mit H₂O, 2 M KHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. behandelt. Es wird über Na₂SO₄/SiO₂ filtriert und das Lsm. am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit H/EE 5:1 als mobiler Phase vorgereinigt. Die endgültige Reinigung der Verbindung erfolgt an der MPLC (Kieselgel 60), 12µm Korngröße, Hexan : t-BuOMe 7:1). Man erhält 34 mg (*R,S*)-4,4',5,5'-Tetramethoxy-2,2',7,7'-tetramethyl-1,1'-binaphthyl (**28**) als gelbes Öl (Ausbeute 22%).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 430 (100, M⁺), 416 (15), 372 (8), 340 (7), 297 (8), 281 (6), 239 (7), 215 (20), 200 (14), 163 (8), 126 (12), 69 (11).

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	127,9
C-1'	—	—	—	127,9
C-2	—	—	—	136,0
C-2'	—	—	—	136,0
C-3	6,77	s	1 H	109,1
C-3'	6,77	s	1 H	109,1
C-4	—	—	—	156,0
C-4'	—	—	—	156,0
C-4a	—	—	—	114,5
C-4a'	—	—	—	114,5
C-5	—	—	—	157,0
C-5'	—	—	—	157,0
C-6	6,59	bs	1 H	107,7
C-6'	6,59	bs	1 H	107,7
C-7	—	—	—	137,0
C-7'	—	—	—	137,0
C-8	6,42	bs	1 H	117,0
C-8'	6,42	bs	1 H	117,0
C-8a	—	—	—	135,4
C-8a'	—	—	—	135,4
C-9	1,90	s	3 H	20,1
C-9'	1,90	s	3 H	20,1
C-10	4,02	s	3 H	57,1
C-10'	4,02	s	3 H	57,1
C-11	3,97	s	3 H	57,1
C-11'	3,97	s	3 H	57,1
C-12	2,17	s	3 H	21,3
C-12'	2,17	s	3 H	21,3

5.3.12 Benzyltrimethylammonium-tetrachloriodat (29)



Summenformel:	$C_{10}H_{16}Cl_4IN$
Molekulargewicht:	$416,90 \frac{g}{mol}$
Schm.:	$110-125^{\circ}C$
R_f -Wert:	0,20 (EE)

Darstellung von ICl_3 :

Es werden 5 g gepulvertes $KClO_3$ und 10 g gepulvertes Iod in einem auf $0^{\circ}C$ gekühlten Erlenmeyerkolben in 5 ml H_2O suspendiert. über einen Tropftrichter werden im Verlauf von 45 min. ca. 30 ml konz. HCl zugetropft. Die Reaktion ist beendet, wenn das Iod vollständig umgesetzt ist. Der entstandene gelbe Niederschlag von ICl_3 wird abfiltriert und im Exsikkator über $CaCl_2$ getrocknet. Man erhält 8,8 g ICl_3 (Ausbeute 96 %).

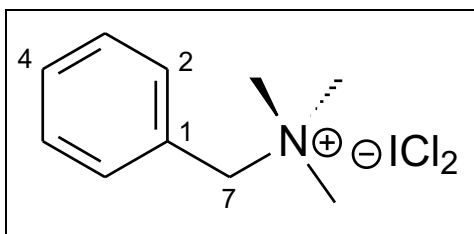
Darstellung von $BTMAICl_4$ [88]:

Zu einer dunkelbraunen Lösung von 2,33 g ICl_3 (10 mmol) in 40 ml abs. CH_2Cl_2 werden 1,86 g Benzyltrimethylammoniumchlorid (10 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 30 min bei RT gerührt. Die Farbe der Lösung ändert sich dabei von dunkelbraun zu gelb und es fällt $BTMAICl_4$ als gelber Feststoff aus, der abfiltriert und an der Luft getrocknet wird. Man erhält 3,92 g $BTMAICl_4$ (29) als gelbe Nadeln (Ausbeute 95 %).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 182 (5), 134 (9), 126 (21), 91 (100), 65 (15), 58 (32), 42 (22).

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	128,7
C-2	7,61	m	1 H	133,1
C-3	7,61	m	1 H	129,2
C-4	7,61	m	1 H	130,6
C-5	7,61	m	1 H	129,2
C-6	7,61	m	1 H	133,1
C-7	4,65	s	2 H	68,0
N-Me	3,12	s	9 H	52,1

5.3.13 Benzyltrimethylammonium-dichloriodat (30)Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{IN}$ Molekulargewicht: $346,97 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$ Schm.: 125°C R_f -Wert: 0,19
(EE)

Synthese nach [89].

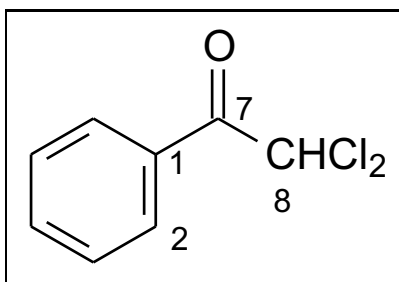
Eine Lösung von 1,86 g Benzyltrimethylammoniumchlorid (10 mmol) in 10 ml H_2O wird unter Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 1,6 g ICl (10 mmol, Fa. Riedel-de-Haën) in 30 ml CH_2Cl_2 gegeben. Die Lösung wird 30 min bei RT gerührt. Die Farbe der Lösung ändert sich im Verlauf der Reaktion von dunkelbraun zu orange. Die org. Phase wird abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lsm. am Rotationsverdampfer i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisieren aus 60 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (3:1) gereinigt. Man erhält 3 g BTMA ICl_2 (**30**) als gelbe Nadeln (Ausbeute 85 %).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 218 (1), 182 (3), 126 (15), 91 (100), 65 (17), 58 (14), 42 (18).

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	128,9
C-2	7,52	m	1 H	132,8
C-3	7,52	m	1 H	129,9
C-4	7,52	m	1 H	131,3
C-5	7,52	m	1 H	129,9
C-6	7,52	m	1 H	132,8
C-7	4,50	s	2 H	68,3
N-Me	3,01	s	9 H	55,1

5.3.14 ω,ω -Dichloracetophenon (31)



Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}$

Molekulargewicht: 187,98 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R_f -Wert: 0,82
(EE)

Synthese nach [90].

300 mg Acetophenon (2,5 mmol) werden in 30 ml Eisessig gelöst. Es werden 2,09 g BTMAICl₄ (5 mmol) zugegeben. Die Suspension wird 6 h unter Rühren auf 70°C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wird das ausgefallene BTMAICl₂ abfiltriert. Das Filtrat wird nacheinander mit 5 ml 5 %iger NaHSO₃-Lsg. und 50 ml 5 %iger NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Es wird mit 50 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org.

Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lsm. am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt. Man erhält 420 mg ω,ω -Dichloracetophenon (**31**) als farbloses Öl (Ausbeute 89 %).

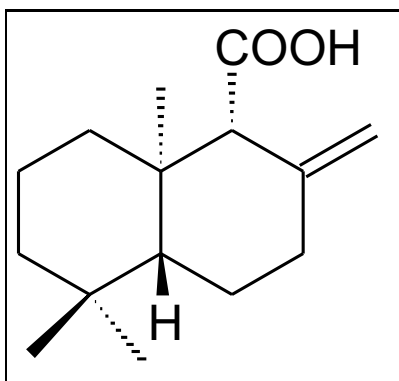
MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 188 (1, M⁺), 154 (9), 125 (5), 105 (100), 77 (42), 53 (10).

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	—	—	—	135,1
C-2	7,58	m	1 H	128,0
C-3	7,43	m	1 H	129,6
C-4	7,99	m	1 H	131,0
C-5	7,43	m	1 H	129,6
C-6	7,58	m	1 H	128,0
C-7	—	—	—	187,3
C-8	6,62	s	1 H	65,4

5.4 Drimane

5.4.1 (±)-Albicansäure ((±)-**33**)



Summenformel:	$C_{15}H_{24}O_2$
Molekulargewicht:	$236,35 \frac{g}{mol}$
R_f -Werte:	0,38 (H/TBME 3:1) 0,62 (MeOH/H ₂ O 95:5 auf RP-18)
(+)- 33 $[\alpha]_D^{23}$:	+26,5° (c=1, CHCl ₃)

Thiolyse von (±)-Albicansäuremethylester ((±)-**34**)

Eine Mischung aus 5 g Albicansäuremethylester ((±)-**34**) (19,8 mmol), 15 g Natriumethanthiolat (0,18 mol) und 100 ml abs. DMF wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes wird der erkaltete Ansatz unter Rühren in ein Gemisch aus 125 ml konz. Salzsäure und 250 g zerstoßenem Eis gegossen. Dabei entweicht Ethanthiol. Nach Zusatz von 150 ml halbgesättigter NaCl-Lösung wird dreimal mit EE extrahiert. Aus dem organischen Extrakt erhält man nach Entfernen des Lsm. 15 g gelbes Öl, das in 50 ml MeOH aufgenommen wird. Langsame Zugabe von 200 ml Wasser bewirkt ein Ausflocken eines leicht gelben Feststoffs, der abfiltriert wird. Man erhält 4,5 g (±)-Albicansäure ((±)-**33**) von zufriedenstellender Reinheit (Ausbeute 95 %). Ist ein sehr hoher Reinheitsgrad erwünscht (zur Racematspaltung), so erhält man durch Umkristallisieren von 17,0 g (±)-Albicansäure ((±)-**33**) aus 43 ml MeOH, anschließendem Waschen der Kristalle mit wenig kaltem Hexan (-20° C) und mehrstündiger Trocknung im HV ($p < 0,05$ Torr) 13,4 g sehr reine (±)-Albicansäure ((±)-**33**) (Ausbeute: 79 %).

Spaltung racemischer Albicansäure ((±)-**33**) in ihre optischen Antipoden

84,0 g (±)-Albicansäure ((±)-**33**) (356 mmol) werden in 300 ml siedendem abs. EtOH gelöst und mit 22,7 ml *R*-(+)-PEA (21,6 g, 178 mmol) versetzt. Man lässt die Lösung sehr langsam Abkühlen und dann bei RT Stehen (12 h), anschließend wird sie 24 h auf 4°C gekühlt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig kaltem EtOH (0°C) gewaschen und getrocknet. Das erhaltene (-)-PEA-Salz ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -6,7^\circ$, $c=1$, CHCl_3) wird erneut aus EtOH umkristallisiert.

Man erhält 30,5 g (-)-PEA-Salz (85,3 mmol) als farblose Kristalle ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -9,0^\circ$, $c=1$, CHCl_3). Die mit der dreifachen Menge Wasser verdünnten Mutterlaugen der beiden Kristallisationen werden mit 1,0 M HCl angesäuert (pH-Kontrolle: $\text{pH} < 2$), dreimal mit 150 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lsm entfernt. Man erhält 61,9 g mit dem (-)-Enantiomer angereichertes ((-)-**33**) (346 mmol), das in 220 ml siedendem absolutem EtOH gelöst und mit 22,3 ml *S*-(-)-PEA (21,2 g, 173 mmol) versetzt wird. Nach sehr langsamem Abkühlen und anschließendem Stehenlassen bei RT (12 h) wird die Lösung für 24 h auf 4°C abgekühlt. Die Kristalle werden abfiltriert, mit wenig kaltem EtOH (0°C) gewaschen und getrocknet. Die so abgetrennten 35,0 g (+)-PEA-Salz ($[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6,8^\circ$, $c=1$, CHCl_3) werden erneut aus EtOH umkristallisiert.

Man erhält 22,2 g des (+)-PEA-Salzes als farblose Kristalle (62,1 mmol) ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +8,5^\circ$, $c=1$, CHCl_3).

Herstellung von (+)-Albicansäure ((+)-**33**) bzw. (-)-Albicansäure ((-)-**33**)

(+)-Albicansäure ((+)-**33**): 22,2 g (+)-PEA-Salz (67,1 mmol) werden in 200 ml MeOH gelöst und mit 1 M HCl auf $\text{pH} < 2$ angesäuert. Die Lösung wird unter Rühren mit 400 ml Wasser versetzt und bei RT 30 min stehengelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 14,5 g reine (+)-Albicansäure ((+)-**33**) (61,2 mmol) als weißen Feststoff.

(-)-Albicansäure ((-)-**33**): Auf gleiche Weise werden aus 30,5 g (-)-PEA-Salz (85,3 mmol) 19,5 g reine (-)-Albicansäure ((-)-**33**) (82,5 mmol) erhalten.

Rückgewinnung der racemischen Albicansäure ((±)-**33**)

Die aus der Abtrennung des (+)-PEA-Salzes resultierende mit der dreifachen Menge Wasser verdünnte Mutterlauge wird mit 1 M HCl auf pH < 2 gebracht, dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lsm. am RV entfernt. Man erhält 47,4 g (±)-Albicansäure ((±)-**33**), mit der der beschriebene Prozess erneut durchgeführt werden kann.

IR in cm⁻¹ (Intensität): 3500 (w), 3020 (s), 2990 (s), 2940 (s), 2850 (s),
1720 (s), 1650 (m), 1460 (m), 1440 (m), 1390 (m),
1365 (m), 1225 (m), 1210 (s).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 236 (22, M⁺), 221 (20), 176 (15), 137 (100), 123 (42),
121 (25), 109 (33), 95 (45), 81 (40), 41 (56).

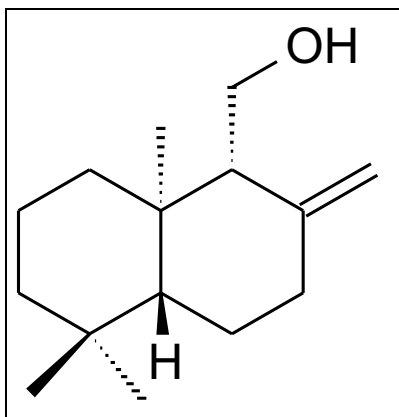
NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	1,10	m	–	1 H	40,3
	1,49	m	–	1 H	
C-2	1,31	m	–	1 H	20,0
	1,46	m	–	1 H	
C-3	1,09	m	–	1 H	43,2
	1,30	m	–	1 H	
C-4	–	–	–	–	34,3
C-5	0,99	dd	12,5/2,5	1 H	55,8
C-6	1,28	m	–	1 H	24,5
	1,58	m	–	1 H	
C-7	1,93	m	–	1 H	37,4
	2,28	m	–	1 H	
C-8	–	–	–	–	145,5

Fortsetzung auf der nächsten Seite

NMR-Daten Fortsetzung

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-9	2,63	s	—	1 H	64,5
C-10	—	—	—	—	40,0
C-11	—	—	—	—	175,2
C-12	4,77	s	—	1 H	108,7
	4,87	s	—	1 H	
C-13	0,75	s	—	3 H	34,0
C-14	0,72	s	—	3 H	22,2
C-15	0,91	s	—	3 H	14,7

5.4.2 (–)-Albicanol ((–)-**35**)

Summenformel:	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$
Molekulargewicht:	$222,37 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$
R_f -Wert:	0,46
	(H/EE 4:1)
Schmp.:	68-70°C (aus MeOH)
$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$:	-14°
	(c=1, CHCl_3)

5,14 g (+)-Albicansäuremethylester ((+)-**34**) (20,4 mmol) werden in 100 ml abs. Methylenchlorid gelöst, im Eisbad auf 0°C gekühlt und 50 ml DIBAL-Lösung (1,0 M in Methylenchlorid, Fa. Aldrich) (50 mmol) zugetropft. Nach 0,5 h ist die Reaktion beendet. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz langsam auf eine Mischung aus 100 ml konz. HCl und 250 g Eis gegossen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. KHCO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung ge-

waschen, über Na_2SO_4 getrocknet und über Kieselgel filtriert. Nach Entfernung des Lsm. am RV erhält man 4,63 g (–)-Albicanol ((–)-**35**) als farbloses Öl, das nach einigen Stunden Stehen zu einem wachsartigen Feststoff erstarrt (Ausbeute: 98 %).

IR in cm^{-1} (Intensität): 3600 (w), 3500-3300 (w), 3010 (s), 2930 (s), 2870 (s), 2850 (s), 1640 (m), 1460 (m), 1440 (m), 1390 (w), 1365 (w), 1260 (m), 1020 (s).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 222 (12, M^+), 207 (8), 204 (9), 191 (6), 189 (13), 137 (100), 123(25), 109 (21), 95 (41).

NMR-Daten:

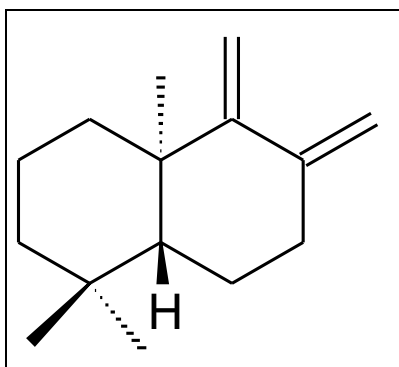
Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	1,19	m	–	1 H	39,0
	1,64	m	–	1 H	
C-2	1,47	m	–	1 H	19,2
	1,52	m	–	1 H	
C-3	1,17	m	–	1 H	42,0
	1,38	m	–	1 H	
C-4	–	–	–	–	33,4
C-5	1,10	dd	12,6/2,9	1 H	55,2
C-6	1,32	m	–	1 H	24,1
	1,72	m	–	1 H	
C-7	2,00	m	–	1 H	37,9
	2,40	m	–	1 H	
C-8	–	–	–	–	147,8
C-9	1,95	m	–	1 H	59,2
C-10	–	–	–	–	38,9
C-11	3,74	d	11,0/3,8	1 H	58,7
	3,81	d	11,0/9,5	1 H	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

NMR-Daten Fortsetzung

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-12	4,62	m	–	1 H	106,3
	4,92	m	–	1 H	
C-13	0,85	s	–	3 H	33,6
C-14	0,78	s	–	3 H	21,7
C-15	0,69	s	–	3 H	15,3

5.4.3 (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-36)



Summenformel:	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$
Molekulargewicht:	$204,19 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$
R_f -Wert:	0,85 (Pent.)
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$:	+181° (c=1, CHCl_3)

Durch Eliminierung in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäureanhydrid

724 mg (–)-Albicanol ((–)-**35**) (3,26 mmol) werden in 10 ml abs. Pyridin gelöst. Diese Lösung wird bei 0°C zu einer gerührten Lösung von 5 ml Tf_2O (Fa. Acros, Glasampulle) in 30 ml abs. Pyridin gegeben. Die Kühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Nach 30 min Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von 100 ml Eiswasser beendet. Die Reaktionmischung wird mit je 50 ml Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit CuSO_4 -Lösung gewaschen bis keine Blaufärbung mehr auftritt, über Na_2SO_4 getrocknet und über Kieselgel filtriert. Nach Entfernung des Lsm. am RV erhält man

(+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) als hellgelbes Öl. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit Pentan als mobiler Phase. Man erhält 453 mg (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) als farbloses Öl (Ausbeute: 68%).

Durch Eliminierung in Gegenwart von Tetrabutylammoniumchlorid, Triphenylphosphan und Azodicarbonsäurediethylester

605 mg (\pm)-Albicanol (\pm)-**35**) (2,70 mmol) und 2,15 g PhP_3 (8,2 mmol) werden unter Argon in 100 ml abs. THF gelöst. Es werden 2,3 g Tetrabutylammoniumchlorid (8,2 mmol) zugegeben. Unter Rühren werden langsam 3,7 ml Azodicarbonsäurediethylester-Lösung (DEAD, 40 %ig in Toluol, 8,2 mmol, Fa. ABCR) zugetropft. Die Reaktion wird 2 h bei RT gerührt, anschließend mit ca. 40 g SiO_2 versetzt und das Lsm. am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit Pentan als mobiler Phase. Es werden zwei Fraktionen erhalten. Fraktion 1: (\pm)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((\pm)-**36**) (248 mg, Ausbeute 45 %). Fraktion 2: (\pm)-Albicanylchlorid ((\pm)-**37**), (227 mg, Ausbeute 35%).

Spektroskopische Daten des (\pm)-Albicanylchlorids ((\pm)-**37**) siehe Seite 111 im Anschluss an die Daten von (\pm)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((\pm)-**36**)

Durch Eliminierung in Gegenwart von Trichlortrifluoraceton

222 mg (\pm)-Albicanol ((\pm)-**35**) (1,0 mmol) und 6,3 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat (0,025 mmol) werden mit Benzol azeotrop getrocknet. Es werden unter Argon 15 ml Benzol und 0,25 ml Trichlortrifluoraceton (2,0 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird unter Rückfluß 6 h erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml H_2O zugefügt und mit 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit 2 M KHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen. Die Lösung wird über SiO_2 filtriert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lsm. wird am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt.

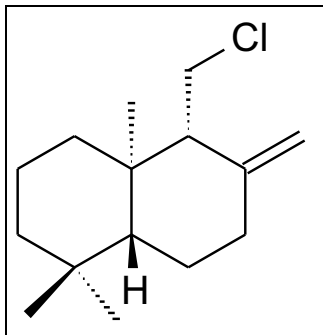
Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit Pentan als mobiler Phase gereinigt. Man erhält 30,6 mg (\pm)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((\pm)-**36**) als farbloses Öl (Ausbeute 15 %).

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 204 (100, M^{+}), 189 (67), 175 (17), 161 (57), 147 (42), 133 (96), 119 (97), 105 (95), 91 (86), 79 (48), 69 (37).

HRMS $\frac{m}{z}$: 204,1878; berechnet für $C_{15}H_{24}$: 204,1878

NMR-Daten des (\pm)-Drima-(8,12),(9,11)-diens ((\pm)-36**):**

Position	$\delta(^1H)$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}C)$ [ppm]
C-1	1,62	m	—	1 H	37,5
	1,43	m	—	1 H	
C-2	1,48	m	—	1 H	19,1
	1,42	m	—	1 H	
C-3	1,40	m	—	1 H	42,3
	1,18	m	—	1 H	
C-4	—	—	—	—	33,8
C-5	1,11	m	—	1 H	52,5
C-6	1,71	m	—	1 H	22,7
	1,45	m	—	1 H	
C-7	2,45	m	—	1 H	35,9
	2,11	m	—	1 H	
C-8	—	—	—	—	150,0
C-9	—	—	—	—	161,8
C-10	—	—	—	—	40,2
C-11	4,78	m	—	1 H	103,1
	4,63	m	—	1 H	
C-12	4,72	d	1,8	1 H	101,8
	4,52	d	1,8	1 H	
C-13	0,87	s	—	3 H	33,4
C-14	0,85	s	—	3 H	22,0
C-15	0,94	s	—	3 H	20,7

(±)-Albicanylchlorid ((±)-37)

Summenformel: $C_{15}H_{24}Cl$
 Molekulargewicht: $240,82 \frac{g}{mol}$
 R_f -Wert: 0,65
 (Hexan)

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 241 (1, M^{+}), 205 (100), 149 (59), 137 (63), 123 (24),
 109 (92), 95 (87), 81 (91), 69 (93), 55 (24), 41 (55).

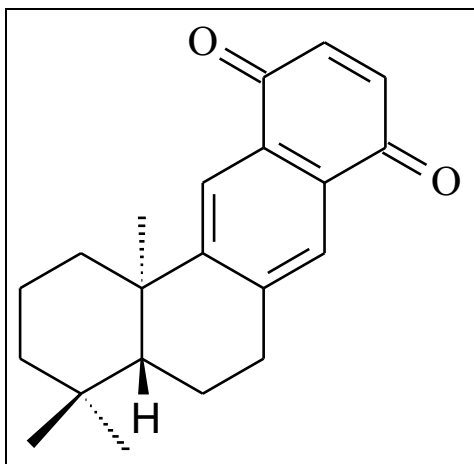
NMR-Daten des (±)-Albicanylchlorids ((±)-37):

Position	$\delta(^1H)$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}C)$ [ppm]
C-1	1,18	m	—	1 H	39,5
	1,64	m	—	1 H	
C-2	1,45	m	—	1 H	19,6
	1,52	m	—	1 H	
C-3	1,17	m	—	1 H	42,3
	1,38	m	—	1 H	
C-4	—	—	—	—	33,9
C-5	1,10	dd	12,4/3,0	1 H	55,5
C-6	1,33	m	—	1 H	24,6
	1,72	m	—	1 H	
C-7	1,98	m	—	1 H	37,5
	2,40	m	—	1 H	
C-8	—	—	—	—	147,1
C-9	1,97	m	—	1 H	60,7
C-10	—	—	—	—	41,1
C-11	3,25	d	11,2/3,7	1 H	52,9
	2,95	d	11,2/9,5	1 H	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

NMR-Daten Fortsetzung

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-12	4,67	m	–	1 H	108,5
	4,96	m	–	1 H	
C-13	0,84	s	–	3 H	33,8
C-14	0,72	s	–	3 H	21,9
C-15	0,66	s	–	3 H	14,2

5.4.4 (–)-(5*R*,10*R*)-Cyclozonaron ((–)-5)

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2$
 Molekulargewicht: $308,18 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$
 R_f-Wert: 0,70
 (H/EE 4:1)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -87°
 (c=1, CHCl_3)

Darstellung durch Diels-Alder Reaktion

Es werden 198 mg (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) (0,98 mmol) mit Benzol getrocknet und in 30 ml absolutem CH_2Cl_2 gelöst. Unter Argon werden 317 mg trockenes p-Benzochinon (2,94 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt. Zur Diels-Alder Reaktion wird 0,75 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5,8 mmol, 48 % BF_3 , Fa. Fluka) zugetropft. Es tritt sofort Braunfärbung ein. Die Reaktion wird auf RT erwärmt und 36 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 15 ml H_2O wird mit 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und über Kieselgel filtriert. Nach Entfernung des Lsm. am RV erhält man das Produkt als gelbes Öl.

Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit Pentan/Et₂O 40:1 als mobile Phase. Man erhält 97 mg (–)-(5*R*,10*R*)-Cyclozonaron ((–)-**5**) als hellgelbes Öl (Ausbeute: 35 %.)

Darstellung durch Diels-Alder-Reaktion und anschließende Oxidation mit DDQ

Es werden 241 mg (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) (1,18 mmol) mit Benzol getrocknet und in 30 ml absolutem CH₂Cl₂ gelöst. Unter Argon werden 422 mg trockenes p-Benzochinon (3,91 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt. Nun wird 1,0 ml BF₃·Et₂O (7,7 mmol, 48 % BF₃, Fa. Fluka) zuge tropft. Es tritt sofort Braunfärbung ein. Der Ansatz wird auf RT erwärmt und 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 15 ml H₂O wird mit 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und über Kieselgel filtriert. Nach Entfernung des Lsm. am RV erhält man 327 mg des Rohproduktes¹⁵ als gelbes Öl (Ausbeute 89 %).

Zur Oxidation werden 327 mg (1,06 mmol) des Rohproduktes in 15 ml Toluol gelöst und mit 760 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ) versetzt. Die Reaktion wird 5 h unter Rückfluss gerührt. Das Lsm. wird am Rotationsverdampfer i.Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel 60 mit H/EE 9:1 als mobiler Phase. Man erhält 297 mg (–)-(5*R*,10*R*)-Cyclozonaron ((–)-**5**) als hellgelbes Öl (Ausbeute: 92 %) [92]

MS in $\frac{m}{z}$ (Intensität %): 308 (59, M⁺), 293 (99), 251 (7), 237 (12), 225 (72), 211 (100), 197 (21), 181 (5), 152 (5), 115 (4), 69 (14).

HRMS $\frac{m}{z}$: 308,1776; berechnet für C₂₁H₂₄O₂: 308,1776

¹⁵Ein Gemisch aus Chinon- und Diphenolform

NMR-Daten:

Position	$\delta(^1\text{H})$ [ppm]	Multiplizität	J[Hz]	Integral	$\delta(^{13}\text{C})$ [ppm]
C-1	2,40	m	—	1 H	38,5
	1,38	m	—	1 H	
C-2	1,73	m	—	1 H	19,0
	1,62	m	—	1 H	
C-3	1,47	m	—	1 H	41,4
	1,19	m	—	1 H	
C-4	—	—	—	—	33,5
C-5	1,27	m	—	1 H	49,6
C-6	1,90	m	—	1 H	18,5
	1,69	m	—	1 H	
C-7	3,05	m	—	1 H	30,6
	2,93	m	—	1 H	
C-8	—	—	—	—	142,8
C-9	—	—	—	—	156,9
C-10	—	—	—	—	38,6
C-11	7,94	s	—	1 H	123,0
C-12	7,69	s	—	1 H	127,3
C-13	0,94	s	—	3 H	33,3
C-14	0,92	s	—	3 H	21,6
C-15	1,17	s	—	3 H	24,4
C-16	—	—	—	—	129,0 †
C-17	—	—	—	—	185,2 *
C-18	6,85	m	—	—	138,8 ‡
C-19	6,85	m	—	—	138,5 ‡
C-20	—	—	—	—	185,2 *
C-21	—	—	—	—	129,7 †

†‡ austauschbare Signale

* isochrone Signale

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Strukturberechnungen an synthetisch hergestellten 1,1'-Binaphthylen, die als Verdriller für induzierte cholesterische Phasen eingesetzt werden und der Isolierung und Synthese von bioaktiven Naphthochinonen aus dem Pilz *Mollisia caesia* Sacc. und der pazifischen Braunalge *Dictyopteris undulata* Okamura.

Strukturberechnungen an 1,1'-Binaphthylen

Cholesterische Phasen können aus nematischen Wirtsphasen durch Zugabe einer chiralen Verbindung erzeugt werden. Dieser Vorgang wird als *chirale Induktion* bezeichnet. Bei der Substanzklasse der verbrückten 1,1'-Binaphthyle handelt es sich um Verbindungen, welche eine hohe Verdrillungsstärke (HTP) aufweisen. Die verbrückten 1,1'-Binaphthyle unterscheiden sich im Brückensubstituenten, der durch seine Geometrie die Größe des Winkels Θ wesentlich beeinflusst. Es sollte die Abhängigkeit der HTP vom Winkel Θ zwischen den beiden Normalvektoren der Naphthylebenen untersucht werden.

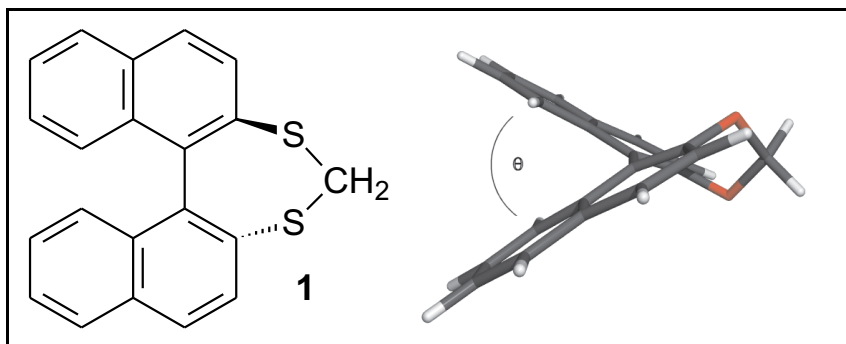


Abbildung 36: Verbrücktes 1,1'-Binaphthyl

Hierzu sollten 1,1'-Binaphthyle mit unterschiedlichen Brückensubstituenten synthetisiert und der Winkel mittels Röntgenkristallstrukturanalyse zweifelsfrei bestimmt werden. Zur vorherigen Auswahl interessanter Verbindungen mit Winkeln im Bereich von 0° bis 120° wurden Strukturberechnungen ausgeführt, welche die Größe des Winkels in Abhängigkeit vom jeweiligen Substituenten lieferten.

Zur Bewertung der einzelnen Verfahren wurden die berechneten Werte des Winkels Θ mit existierenden Röntgenkristallstrukturdaten (RSA) aus der Literatur verglichen. Als Ergebnis konnte ermittelt werden, dass für die Berechnungen an verbrückten 1,1'-Binaphthylen das semiempirische PM3-Modell besonders gute Werte des Winkels Θ liefert. Die Ergebnisse stimmen bis auf 0,7-2,3° mit den RSA-Daten überein. Es handelt sich bei PM3 um ein Modell, welches für die hier untersuchten Verbindungen nur einen geringen Aufwand an Computerrechenzeit erfordert und somit sehr gut zur Abschätzung einer Vielzahl an Strukturvorschlägen eingesetzt werden kann.

Isolierung von Mollisin, Mollisin A und Mollisin B aus *Mollisia caesia* Sacc.

Aus dem Pilz *Mollisia caesia* Sacc. wurden mit Hilfe der HPLC (Normalphase) neben Mollisin (**12**) die beiden neuen Naphthochinone Mollisin A (**13**) und Mollisin B (**14**) isoliert. Die Strukturen der drei Verbindungen wurden mit Hilfe der Massenspektroskopie sowie ein- und zweidimensionaler NMR-Experimente bestimmt. Mollisin enthält als Strukturelemente ein p-Naphthochinonsystem und eine Dichloracetylseitenkette, die das herausragende Merkmal dieser Verbindung ist. Bei den neuen Verbindungen Mollisin A und B handelt es sich um Derivate des Mollisins, welche zusätzlich in Position 11 einfach (Mollisin A) bzw. zweifach (Mollisin B) chloriert sind. Die zusätzlichen Chloratome werden, wie die beiden Chloratome im Mollisin, im Zuge der Biosynthese durch eine Chlorperoxidase eingeführt und stammen aus dem Natriumchlorid des Nährmediums.

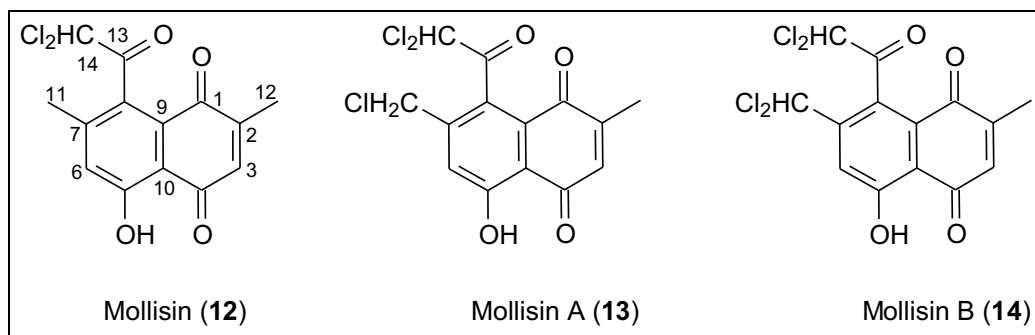


Abbildung 37: Verbindungen aus *Mollisia caesia* Sacc.

Zur Aufklärung der Biosynthese des Mollisins wurden bereits umfangreiche Untersuchungen publiziert, ohne jedoch den Biosyntheseweg eindeutig klären zu können. Durch Experimente mit ^{13}C -markiertem Acetat konnte der Polyketidweg für Mollisin nachgewiesen werden. Für den Aufbau des Grundkörpers blieben aber noch zwei Möglichkeiten übrig.

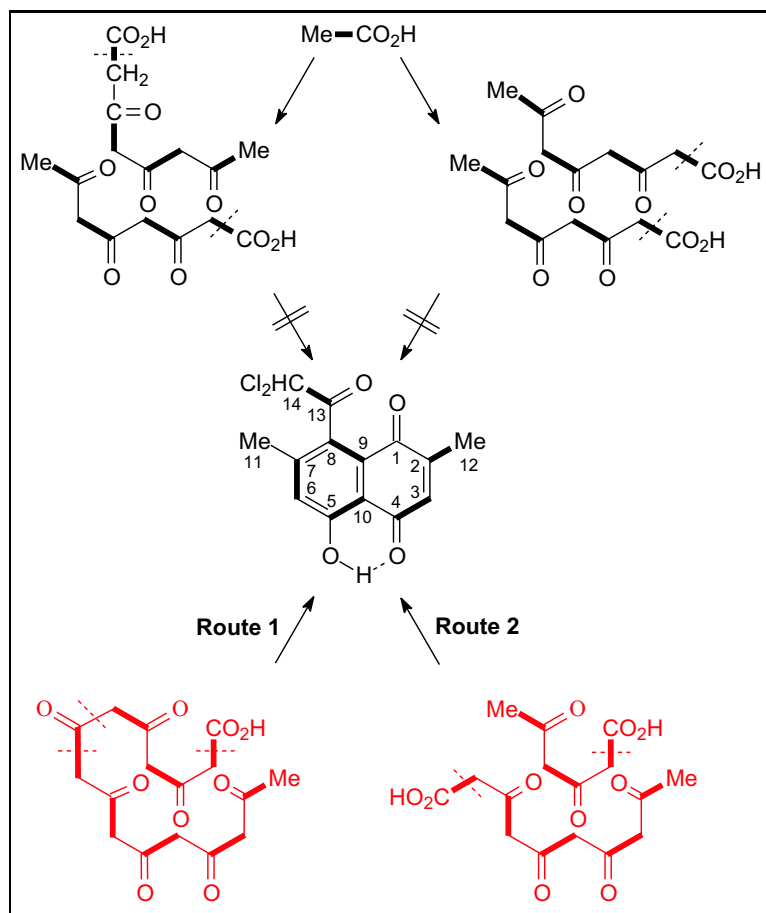


Abbildung 38: Zwei Möglichkeiten für die Biosynthese von Mollisin ergeben sich aus Experimenten mit ^{13}C -markiertem Acetat.

Überlegungen unter Einbeziehung der Existenz der beiden neuen Metabolite Mollisin A (**13**) und Mollisin B (**14**) führten zu dem Ergebnis, dass die Chlorierung erst nach Aufbau des Mollisin-Grundgerüsts erfolgt und die Biosynthese der Polyketidkette nicht mit Dichloracetat startet. Damit bleibt für die Verbindungen **12–14** nur noch die Route 1 über eine durchgehende Polyketidkette übrig.

Untersuchungen zur Synthese von Mollisin

Die Umsetzung von 2-Chlor-5-methylanisol (**18**) mit 3-Methylcrotonsäurediethylamid (**19**) lieferte 8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (**20**), das in 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) umgewandelt wurde. Verbindung **21** konnte mit Acetylchlorid zum 4-Acetyl-1,8-dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**23**) acetyliert werden. Die gewünschte Dichlorierung der Acetylgruppe von **23** gelang nicht. Die Friedel-Crafts Acylierung von **21** mit Dichloracetylchlorid konnte trotz intensiver Bemühungen ebenfalls nicht erreicht werden, so dass die Untersuchungen zur Synthese von Mollisin (**12**) an dieser Stelle beendet wurden.

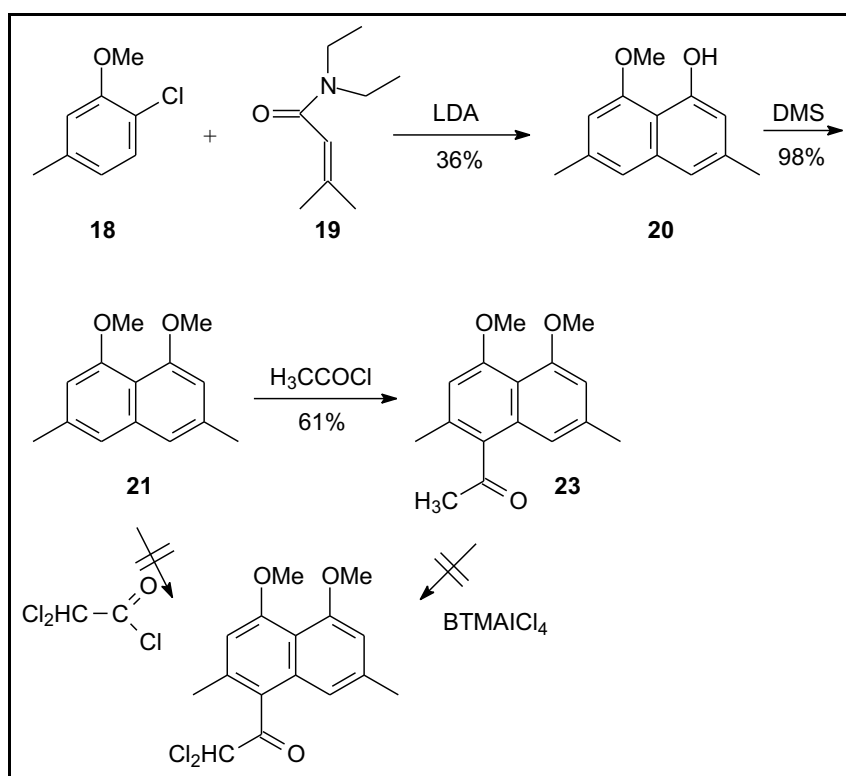


Abbildung 39: Synthese von 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) ausgehend von 2-Chlor-5-methylanisol (**18**) und 3-Methylcrotonsäurediethylamid (**19**).

Synthese von Cyclozonaron

Als zentraler Baustein der Synthese des Cyclozonarons dient (\pm)-8-Oxo-12-nor-driman-11-säuremethylester ((\pm)-**32**), der aus β -Ionon aufgebaut wird. Die Ke-

togruppe in Position 8 des β -Ketoesters (\pm)-**32** wird nach Wittig in die gewünschte exocyclische Methylengruppe umgewandelt. Durch Thiolyse von (\pm)-Albicansäuremethylester ((\pm)-**34**) wird (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**33**) erhalten, deren Enantiomerentrennung mit α -Phenylethylamin die für die Cyclozonaronsynthese erforderliche (+)-Albicansäure ((+)-**33**) enantiomerenrein liefert.

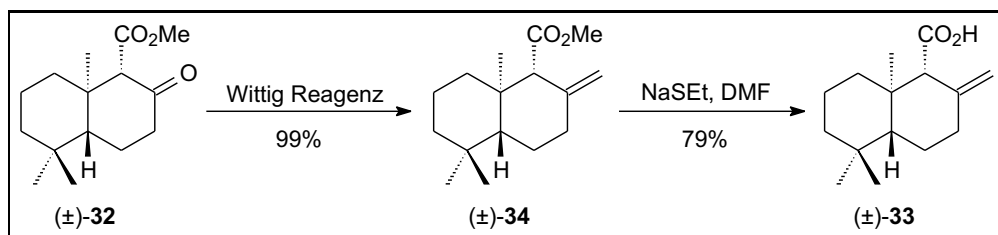


Abbildung 40: Darstellung von (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**33**) ausgehend von (\pm)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((\pm)-**32**).

(+)-Albicansäure ((+)-**33**) wird zum Methylester (+)-**34** verestert, der mit DIBAL[®] zu (–)-Albicanol ((–)-**35**) reduziert wird. Die Eliminierung der OH-Funktion von (–)-Albicanol zu einer zweiten exocyclischen Doppelbindung stellt den letzten Schritt in der Synthese des Driman-Grundkörpers dar. Aus Trifluormethansulfonsäureanhydrid bildet sich mit Pyridin das Trifluormethansulfonylpyridinium-Salz, das sich mit (–)-**35** zu Albicanyltrifluormethansulfonat umsetzt und unter Eliminierung von Trifluormethansulfonsäure (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) liefert.

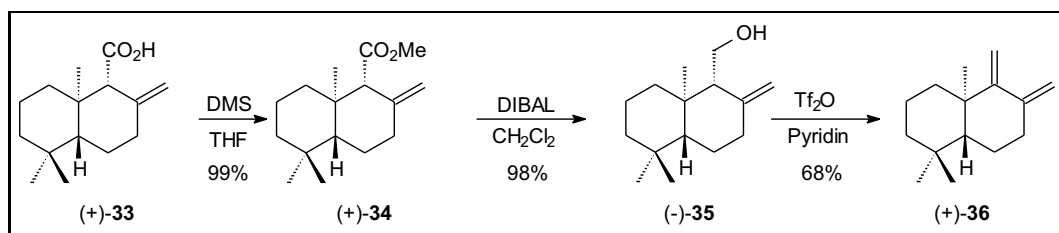


Abbildung 41: Synthese von (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) ausgehend von (+)-Albicansäure ((+)-**33**).

Die Diels-Alder Reaktion von (+)-**36** und p-Benzochinon in CH₂Cl₂ und BF₃·Et₂O als Katalysator ergibt ein Gemisch aus drei Verbindungen **38a,b** und **38c** mit einer Ausbeute von 89%.

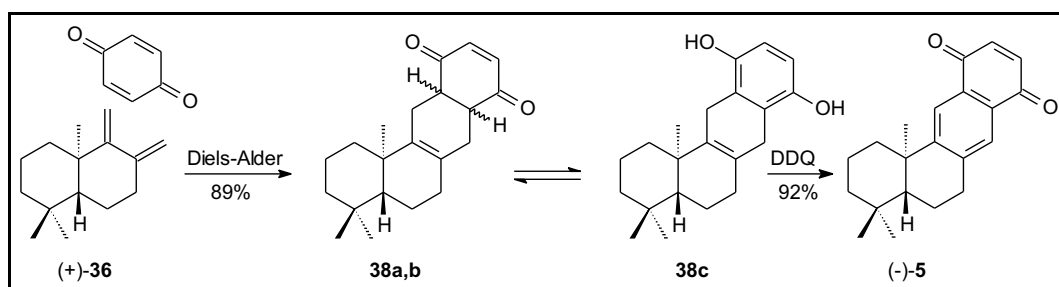


Abbildung 42: Synthese von (-)-Cyclozonaron ((-)-**5**) ausgehend von (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**).

(-)-(5*R*,10*R*)-Cyclozonaron ((-)-**5**) wird aus den drei Diels-Alder Produkten **38a,b** und **38c** durch Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ) in einer Ausbeute von 92% gewonnen.

7 Summary

This thesis concerns with calculations of the molecular structures of bridged 1,1'-binaphthyls, which are used as chiral dopants for induced cholesteric phases. Further on, the isolation and synthesis of bioactive naphthoquinones from the fungus *Mollisia caesia* Sacc. and the pacific brown algae *Dictyopteris undulata* Okamura is described.

Structure calculations of bridged 1,1'-binaphthyls

Cholesteric phases can be induced from nematic host phases by addition of a chiral compound. This procedure is called *chiral induction*. The substance class of 2,2'-bridged 1,1'-binaphthyls exhibits a high helical twisting power (HTP). The bridged 1,1'-binaphthyls have different bridge substituents, which substantially affect by their geometry the size of the angle Θ . The dependence of the HTP on the angle Θ between the two normal vectors of the naphthyl planes should be investigated.

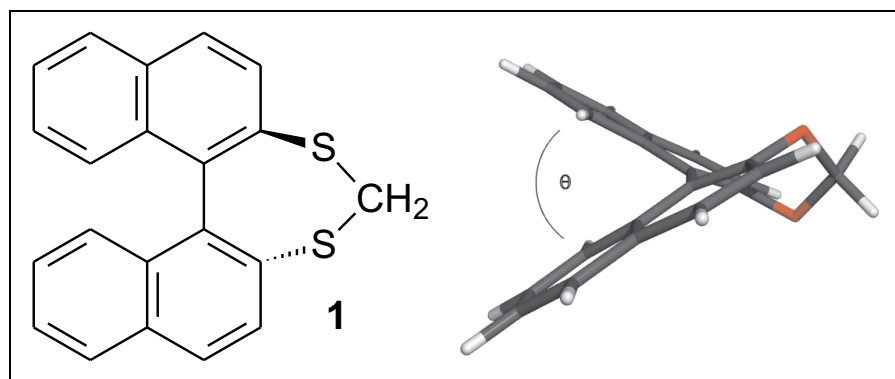


Figure 43: Example for bridged 1,1'-binaphthyl

1,1'-Binaphthyls with different bridge substituents should be synthesized and the angle Θ should be determined without doubt by means of x-ray crystal structure analysis. For the previous selection of interesting compounds with angles in the range of 0° to 120° structure calculations have been performed, which supplied the size of the angle in dependence on the particular substituent.

For the evaluation of the individual procedures, the calculated values of the angle Θ were compared with existing x-ray structure analysis data from the literature. The semiempirical PM3-algorithm supplies particularly good values of the angle Θ of bridged 1,1'-binaphthyls. The results agree up to 0,7-2,3° with the x-ray data. The required computing time for the 1,1'-binaphthyls is considerably low for calculations according to the PM3-algorithm. Thus, this method can be used extensively for the estimation of molecular structures of bridged 1,1'-binaphthyls.

Isolation of mollisin, mollisin A and mollisin B from *Mollisia caesia* Sacc.

Mollisin (**12**) and two new naphthoquinones mollisin A (**13**) and mollisin B (**14**) have been isolated from the fungus *Mollisia caesia* Sacc. by use of normal phase HPLC-chromatography. The molecular structures of the three substances were determined by mass spectroscopy and one- and two-dimensional NMR-experiments. Mollisin contains a naphthoquinone function and a dichloroacetyl moiety, being the outstanding characteristic of this substance. Mollisin A (**13**) is an 11-monochlorinated and mollisin B (**14**) an 11-dichlorinated derivative of mollisin (**12**). The additional chlorine atoms are introduced during the biosynthesis in the same way as in mollisin by a chloroperoxidase. The chlorine atoms originate from the sodium chloride of the culture medium.

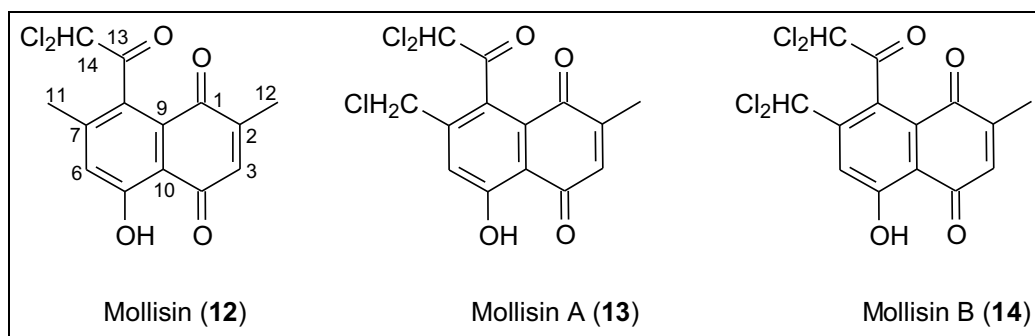


Figure 44: Substances from *Mollisia caesia* Sacc.

The biosynthesis of mollisin is still not completely elucidated. The polyketide pathway for mollisin could be proven by experiments with ^{13}C -labelled acetate.

However, two possibilities still remain for the formation of the core molecule.

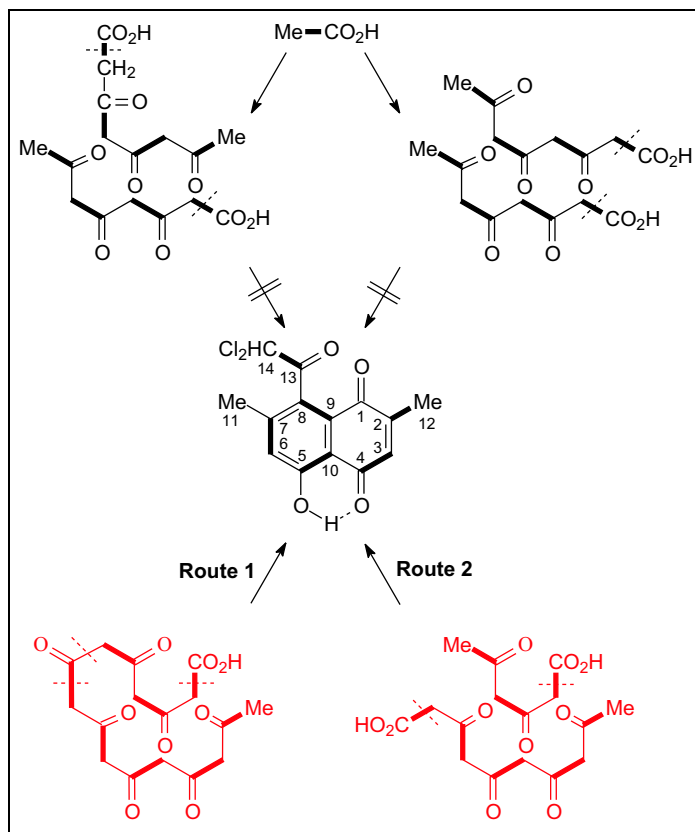


Figure 45: Two possibilities for the biosynthesis of mollisin result from experiments with ¹³C-labelled acetate.

Considerations including the existence of the two new metabolites mollisin A (**13**) and mollisin B (**14**) led to the conclusion, that the chlorination takes place after the formation of the core molecule instead of starting the biosynthesis of the polyketide chain with dichloroacetate. Thus, only route 1 with one single polyketide chain remains for the biosynthesis of **12–14**.

Investigations of the synthesis of mollisin

The reaction of 2-chloro-5-methylanisol (**18**) with 3-methylcrotonic acid diethylamide (**19**) resulted in the formation of 8-methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (**20**), which was converted into 1,8-dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**). Compound **21** could be acetylated with acetyl chloride to obtain 4-acetyl-1,8-dimethoxy-3,6-

dimethylnaphthalin (**23**). The desired double chlorination of the acetyl group of **23** did not succeed. The Friedel-Crafts acylation of **21** with dichloroacetyl chloride could not be achieved despite intensive efforts. In this way the investigations of the synthesis of mollisin (**12**) were terminated at this point.

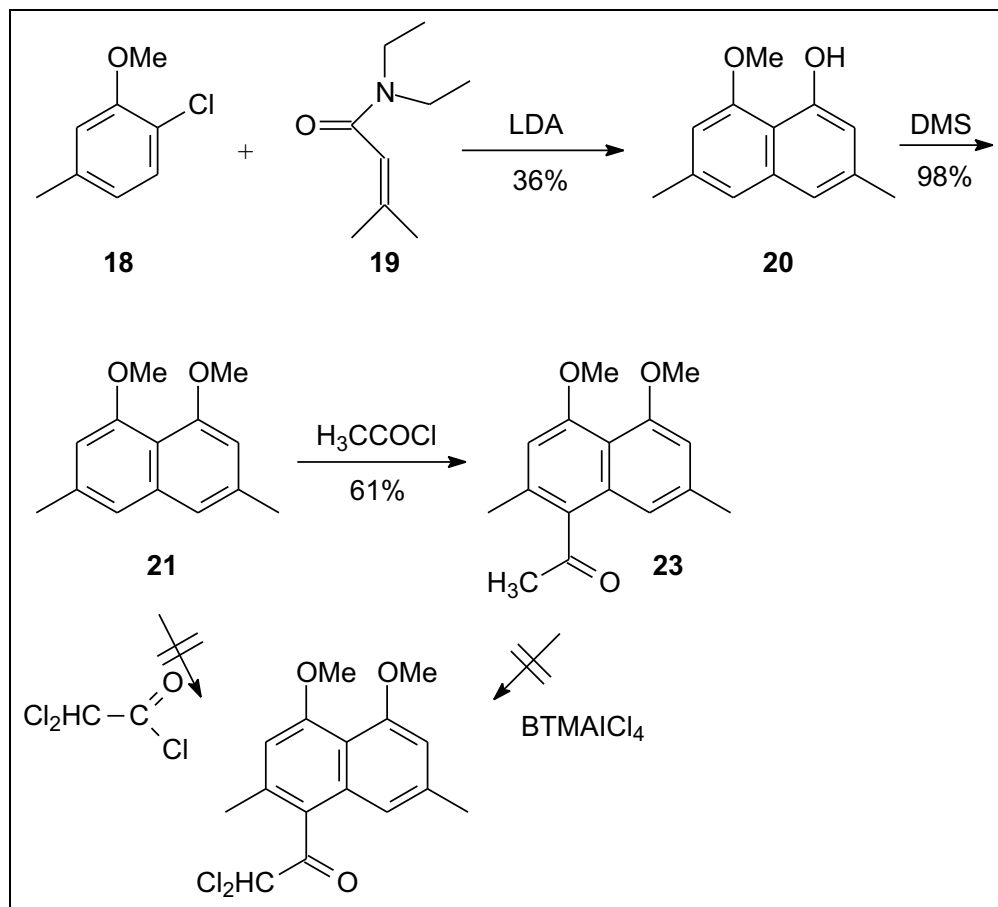


Figure 46: Synthesis of 1-acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) starting from 2-chloro-5-methylanisol (**18**) and 3-methylcrotonic acid diethylamide (**19**).

Synthesis of cyclozonarone

(\pm)-8-Oxo-12-nordrimanic-11-acid methyl ester ((\pm)-**32**) is a key synthon for the synthesis of cyclozonarone and can be obtained from β -Ionon. The keto function in position 8 of the β -ketoester (\pm)-**32** is transformed by Wittig-reaction to the desired exocyclic methylene group. Thiolysis of (\pm)-albicanic acid methyl ester ((\pm)-**34**) yields (\pm)-albicanic acid ((\pm)-**33**) which can be separated with

α -phenylethylamine in the enantiomers. (+)-Albicanic acid ((+)-**33**) is required for the synthesis of (-)-cyclozonarone ((-)-**5**).

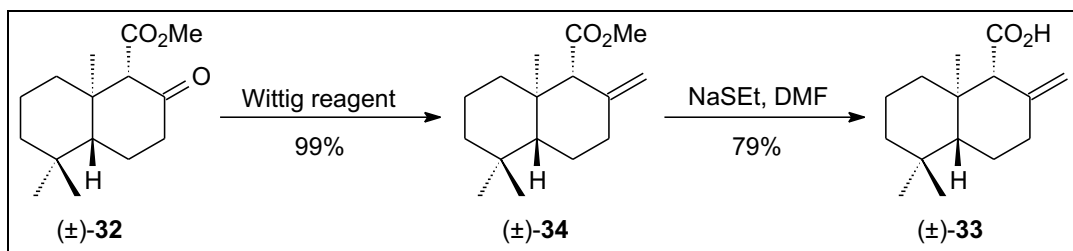


Figure 47: Synthesis of (±)-albicanic acid ((±)-**33**) from (±)-8-oxo-12-nordrimanic-11-acid methyl ester ((±)-**32**).

(+)-Albicanic acid ((+)-**33**) is transformed to the methyl ester (+)-**34**, which can be reduced with DIBAL[®] to (-)-albicanol ((-)-**35**). The last step of the synthesis of the drimane core is the elimination of the OH-function of (-)-albicanol to obtain a second exocyclic double bond. Trifluoromethanesulfonylpyridinium-salt, which is formed from trifluoromethanesulfonic anhydride and pyridine, reacts with (-)-**35** to albicanyltrifluoromethanesulfonate. Elimination of trifluoromethanesulfonic acid gives (+)-drima-(8,12),(9,11)-diene ((+)-**36**).

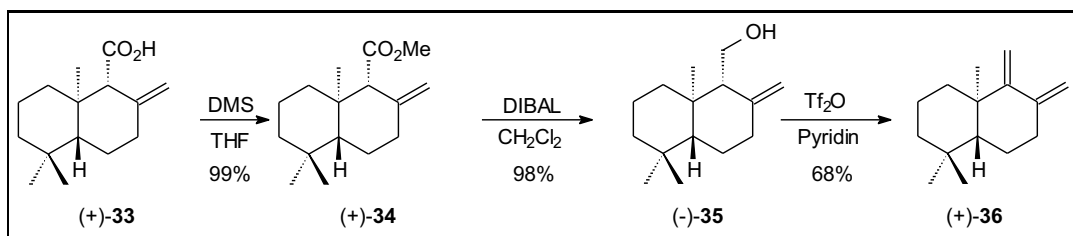


Figure 48: Synthesis of (+)-drima-(8,12),(9,11)-diene ((+)-**36**) starting from (+)-albicanic acid ((+)-**33**).

The Diels-Alder reaction of (+)-**36** and p-benzoquinone in CH₂Cl₂ and BF₃·Et₂O as a catalyst results in a mixture of three compounds **38a,b** and **38c** with a yield of 89%.

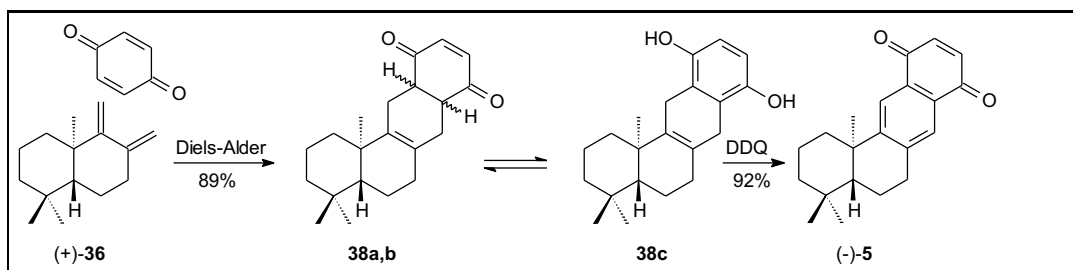


Figure 49: Synthesis of (-)-cyclozonarone ((-)-**5**) starting from (+)-drima-(8,12),(9,11)-diene ((+)-**36**).

(-)-(5*R*,10*R*)-Cyclozonarone ((-)-**5**) is obtained from the three Diels-Alder products **38a,b** and **38c** by oxidation with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) with a yield of 92%.

8 Anhang

Winkel ϕ_1 bei verbrückten 1,1'-Binaphthylen

Die in Tabelle 6 auf Seite 128 aufgelisteten Winkel ϕ_1 von hypothetischen Modellverbindungen wurden mittels des semiempirischen PM3 Modells berechnet. Es sind nur die Brückensubstituenten der verbrückten 1,1'-Binaphthyle aufgelistet.

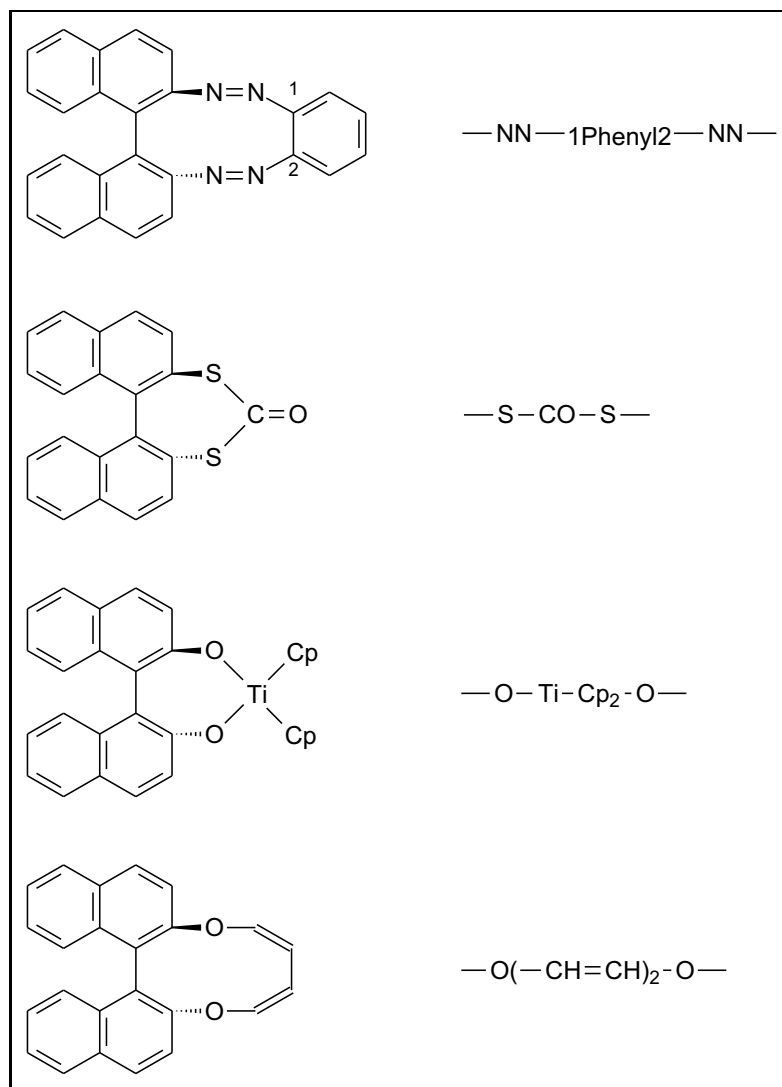


Abbildung 50: Beispiele für die Struktur der 1,1'-Binaphthyle und der entsprechenden Bezeichnung des Brückensubstituenten in Tabelle 6

Brückensubstituent	ϕ_1	Brückensubstituent	ϕ_1	Brückensubstituent	ϕ_1
-O-CBr ₂ -O-	53,3	-O-1Phenyl2-N=N-1Phenyl2-O- (cis)	75,8	-O-(CH ₂) ₂ -O-	68,5
-O-CHCBr-O-	53,7	-O-1Phenyl3-N=N-1Phenyl3-O- (cis)	106,2	-O-(CH ₂) ₃ -O-	63,5
-O-CCl ₂ -O-	53,9	-O-1Phenyl3-N=N-1Phenyl3-O- (cis)	96,7	-O-(CH ₂) ₄ -O-	93,6
-O-CHCl-O-	54,1	-O-CO-O-	53,4	-O-(CH ₂) ₅ -O-	90,4
-O-CHI-O-	52,9	-S-S-	50,2	-O-(CH ₂) ₆ -O-	97,1
-O-CO-NH-	55,7	-S-CO-S-	68,5	-O-(CH ₂) ₇ -O-	99,7
-O-iPr-O-	94,4	-O-CH=CH-O- (cis)	67,1	-O-(CH ₂) ₈ -O-	98,3
-NN-1Phenyl2-NN-	59,8	-O(-CH=CH) ₂ -O- (cis)	67,9	-O-(CH ₂) ₉ -O-	92,0
-NN-1Phenyl4-NN-	115,6	-O(-CH=CH) ₃ -O- (cis)	86,5	-O-(CH ₂) ₁₀ -O-	88,5
-NN-1Naphthyl8-NN-	76,4	-O(-CH=CH) ₄ -O- (cis)	84,0	-O-(CH ₂) ₁₁ -O-	86,9
-NN-2Naphthyl6-NN-	80,0	-O(-CH=CH) ₅ -O- (cis)	99,5	-O-(CH ₂) ₁₂ -O-	88,9
-O-1Cyclohex1-O-	54,1	-O(-CH=CH) ₆ -O- (cis)	92,2	-N=N-	27,4
-O-1Cyclohex4-O-	75,8	-O(-CH=CH) ₇ -O- (cis)	84,5	-O-CH ₂ -1Phenyl2-CH ₂ -O-	87,2
-O-CH ₂ -1Cyclohex4-O-	81,6	-O(-CH=CH) ₈ -O- (cis)	85,3	-O-CH ₂ -1Phenyl3-CH ₂ -O-	102,1
-O-CH ₂ -1Cyclohex4-CH ₂ -O-	100,1	-O-(CH ₂) ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₂ -O- (cis)	100,4	-O-CH ₂ -1Phenyl4-CH ₂ -O-	107,2
-O-(CH ₂) ₂ -1Cyclohex4-CH ₂ -O-	98,8	-O-(CH ₂) ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₂ -O- (trans)	87,3	-O(-C≡C) ₄ -O-	107,6
-O-(CH ₂) ₂ -1Cyclohex4-(CH ₂) ₂ -O-	98,1	-O-(CH ₂) ₂ -CH=CH-O- (cis)	76,2	-O-Ti-Cp ₂ -O-	66,7
-O-(CH ₂) ₃ -1Cyclohex4-(CH ₂) ₂ -O-	93,5	-O-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -O- (cis)	92,5	-O-Zr-Cp ₂ -O-	76,0
-O-(CH ₂) ₃ -1Cyclohex4-(CH ₂) ₃ -O-	88,8			-O-Hf-Cp ₂ -O-	80,3

Tabelle 6: Nach PM3 berechnete Werte des Winkels ϕ_1 für 1,1'-Binaphthyle mit unterschiedlichen Brückensubstituenten

Literatur

- [1] J. Overeem, G. van der Kerk, *Appl. Nat. Sci. Res.*, **1964**, *83(9/10)*, 995–1004.
- [2] H. Seto, L. Cary, M. Tanabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, *22*, 867–8.
- [3] Prof. S. Johne, pers. Mitteilung.
- [4] G. König, *Forschung*, **1999**, *1*, 24–28.
- [5] C. Takahasi, T. Takada, K. Minoura, A. Numata, T. Shingu, K. Kushida, H. Sato, H. Harada, *Osaka University Pharmaceutical Sciences*, **1994**, *36*, 73–80.
- [6] J. Swersey, C. Barrows, C. Ireland, *Tetrahedron Letters*, **1991**, *21*, 6687–6690.
- [7] T. Yoon, S. Danishefsky, S. de Gala, *Angewandte Chemie*, **1994**, *106*, 923–925.
- [8] D. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, 7–55.
- [9] N. Fusetani, *Fac. Agric.*, **1992**, *121*, 157–164.
- [10] P. Proksch, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **1994**, *134(51/52)*, 19–20, 23–27, 30–34.
- [11] K. Kurata, K. Taniguchi, M. Suzuki, *Phytochemistry*, **1996**, *41*, 749–752.
- [12] R. J. Capon, *Studies in Natural Products Chemistry, Structure and Chemistry (Part C)*, **1995**, *15*, 289–326.
- [13] W. Fenical, J. Sims, D. Squatrito, R. Wing, P. Radlick, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38(13)*, 2383–2386.
- [14] M.-N. Dave, T. Kusumi, M. Ishitsuka, T. Iwashita, H. Kakisawa, *Heterocycles*, **1984**, *22(10)*, 2301–2307.
- [15] M. Belisario, R. Pecce, M. Maturo, S. De Rosa, *Toxicology*, **1994**, *86*, 89–108.

-
- [16] S. Loya, R. Tal, Y. Kashman, A. Hizi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1990**, *34*(10), 2009–2012.
- [17] S. Loya, A. Hizi, *FEBS Letters*, **1990**, *269*(1), 131–134.
- [18] K. Oogose, Y. Hafuri, E. Takemori, E. Nakata, Y. Inouye, S. Nakamura, *The Journal of Antibiotics*, **1987**, *40*(12), 1779–1781.
- [19] F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, **1992**, *2*, 358–413.
- [20] F. Brandenburger, *Dissertation, Universität Bayreuth*, **2001**, 2–6.
- [21] H.-G. Kuball, T. Müller, H. Brüning, A. Schönhofer, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1995**, *261*, 205–216.
- [22] H.-G. Kuball, H. Brüning, T. Müller, O. Türk, A. Schönhofer, *J. Mat. Chem.*, **1995**, *5*, 2167–2174.
- [23] O. Türk, *Dissertation, Universität Kaiserslautern*, **1998**, 33–54.
- [24] G. Gottarelli, M. Hibert, B. Samori, G. Solladié, G. Spada, R. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*(25), 7318.
- [25] O. Türk, *Dissertation, Universität Kaiserslautern*, **1998**, 26–32.
- [26] A. Leach, *Molecular Modelling*, Longman, **1996**, 104.
- [27] J. Stewart, *J. Computational Chem.*, **1989**, *10*, 209.
- [28] J. Sadowski, J. Gasteiger, *Chem. Reviews*, **1993**, *93*, 2567–2581.
- [29] J. Douglas, *Discrete Electron Density Theory*, **1999**, www.compbio.net.
- [30] C. Rosini, I. Rosati, G. Spada, *Chirality*, **1995**, *7*, 353.
- [31] H. Shi, S. Chen, *Liq. Cryst.* **1995**, *19*(6), 849.
- [32] F. Ozawa, A. Kubo, Y. Matsumotu, T. Hayashi, *Organometallics*, **1993**, *12*, 4188.
- [33] R. Kuroda, S. Mason, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1995.

-
- [34] G. Weber, T. Huebner, A. Gieren, J. Sonnenbichler, T. Kowalski, O. Holdenrieder, *Z. Naturforsch.*, **1987**, 42, 1–3.
- [35] A. Schiewe, K. Mendgen, *J. Phytopathology*, **1992**, 132, 229–237.
- [36] J. Friesvad, *J. Chromatography*, **1987**, 392, 333–47.
- [37] M. Tanabe, H. Seto, *Biochemistry*, **1970**, Vol. 9, Nr. 25, 4851–4853.
- [38] M. Casey, R. Paulick, H. Whitlock Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 2636–2640.
- [39] D. Morris, L. Hager, *J. Biol. Chem.*, **1966**, 241, 1763.
- [40] L. Hager, D. Morris, F. Brown, H. Eberwein, *J. Biol. Chem.*, **1966**, 241, 1769.
- [41] P. Miller, A. Tschirret-Guth, P. Ortiz de Montanallo, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **1995**, 319(2), 333–340.
- [42] K. Van Pee, *Dechema Biotechnol. Conf.*, **1990**, 123–126.
- [43] A. Shelkova, Y. Salnikov, N. Kuzmina, A. Ryabov, *Federation of European Biochemical Societies Letters*, **1996**, 383, 259–263.
- [44] A. McInnes, J. Walter, J. Wright, L. Vining, N. Ranade, R. Bentley, E. McGovern, *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 1.
- [45] L. Stryer, *Biochemie, Lehrbuch*, **1995**, 4. Aufl., 646–650.
- [46] K. Dötz, *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 573–594.
- [47] W. Wulff, D. Yang, C. Murray, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2653.
- [48] K. Dötz, W. Kuhn, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1983**, 252, C78–C80.
- [49] M. Watanabe, S. Hisamatsu, H. Hotokezaka, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 2810–2820.
- [50] K. Fries, G. Fink, *Organic Reactions*, **1942**, 1, 342.

-
- [51] F. Effenberger, R. Gutmann, *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 1089–1102.
- [52] M. Bhatt, S. Kulkarni, *Synthesis*, **1983**, 249–282.
- [53] C. Casey, W. Brunsvold, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *102*, 175.
- [54] P. Sammes, T. Wallace, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 524.
- [55] R. Woodbury, M. Rathke, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1688.
- [56] B. Glavincevski, S. Brownstein, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1005.
- [57] F. Boer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6706.
- [58] E. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, *56*, 977.
- [59] T. Kakinami, Y. Urabe, I. Hermawan, H. Yamanishi, T. Okamoto, S. Kajigaeshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, *65*, 2549–2551.
- [60] S. Kajigaeshi, T. Kakinami, H. Ideka, T. Okamoto, *Chem. Express*, **1988**, *3*, 659.
- [61] T. Wakamatsu, T. Nishi, T. Ohnuma, Y. Ban, *Synthetic Communications*, **1984**, *14(12)*, 1167–1173.
- [62] G. Cimino, S. de Stefano, W. Fenical, L. Minale, J. J. Sims, *Experientia*, **1975**, *31*, 1250–1251.
- [63] S. Welch, A. Rao, *Tetrahedron Letters*, **1977**, 505–508.
- [64] T. Laube, J. Schröder, R. Stehle, K. Seifert, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4299–4309.
- [65] M. Cortes, J. Valderrama, M. Cuellar, V. Armstrong, M. Preite, *Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 348–349.
- [66] D. Herlem, J. Kervagoret, D. Yu, F. Khuong-Huu, A. Kende, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 607–618.
- [67] A. Bernet, J. Schröder, K. Seifert, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, *86*, 2009–2020.

-
- [68] M. Liapis, V. Ragoussis, N. Ragoussis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1985**, *I*, 815-817.
- [69] J. Schröder, C. Magg, K. Seifert, *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 5469–5473.
- [70] J. Schröder, *Dissertation, Universität Bayreuth*, **2000**, 11–22, 24.
- [71] V. Ragoussis, M. Liapis, N. Ragoussis, *J. Chem Soc Perkin Trans.*, **1987**, *I*, 987–992.
- [72] M. Tiecco, M. Tingoli, L. Testaferri, D. Chianelli, F. Maiolo, *Synthesis*, **1982**, 478–480.
- [73] E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1975**, 617–630.
- [74] A. Mori, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4581–4584.
- [75] F. Carey, R. Sundberg, *Organische Chemie – ein weiterführendes Lehrbuch*, **1995**, VCH, 980.
- [76] D. Banthorpe, *Elimination Reactions*, **1963**, 145–156.
- [77] S. Abdel-Baky, A. Moussa, *Synthetic Communications*, **1988**, *18*, 1795–1800.
- [78] V. Spitzin, I. Michailenko, G. Pirogow, *Journal für praktische Chemie*, **1964**, *25*, 160.
- [79] C. Buehler, D. Pearson, *Survey of Organic Synthesis*, **1970**, *I/II*, 71–74, 78–83.
- [80] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.*, **1980**, *92*, 773.
- [81] C. Rücker, D. Lang, J. Sauer, H. Friege, R. Sustmann, *Chemische Berichte*, **1980**, *113*, 1663.
- [82] J. Sauer, H. Wuest, A. Mielert, *Chemische Berichte*, **1964**, *97*, 3183.
- [83] F. Carey, R. Sundberg, *Organische Chemie – ein weiterführendes Lehrbuch*, **1995**, VCH, 610.

-
- [84] E. Stahl, *Dünnschichtchromatographie—Ein Laboratoriumshandbuch*, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, **1967**, 854.
- [85] Mark Gordons Quantum Theory Group, Ames Laboratory, Iowa State University, <http://www.msg.ameslab.gov>, **2000**, Freeware.
- [86] R. Sayle, Biomolecular Structure Group, Glaxo Wellcome Research & Development, www.rasmol.org, **1998**, Ver. 2.6.4, Freeware.
- [87] Persistence of Vision Development Team, www.povray.org, Freeware, **1991–2002**, Freeware.
- [88] S. Kajigaeshi, T. Kakinami, M. Moriwaki, T. Tanaka, S. Fujisaki, *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29, 5783–5786.
- [89] S. Kajigaeshi, T. Kakinami, H. Yamasaki, S. Fujisaki, M. Kondo, T. Okamoto, *Chem. Lett.*, **1987**, 2109.
- [90] T. Kakinami, Y. Urabe, I. Hermawan, H. Yamanishi, T. Okamoto, S. Kajigaeshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, 65, 2549–2551.
- [91] W. C. Still, M. Kahn, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923–2925.
- [92] J. Schröder, B. Matthes, K. Seifert, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 8151–8152.

Abbildungsverzeichnis

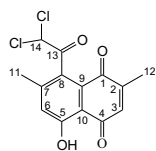
1	Verbrücktes 1,1'-Binaphthyl	9
2	Sesquiterpenchinone aus Meeresschwämmen und Algen	12
3	Struktur einiger flüssigkristalliner Phasen (von links): nematisch, smek- tisch A, smektisch B, cholesterisch	15
4	Übertragung der Chiralität des Dotierstoffes auf die nematische Wirts- phase (rot) nach Gottarelli [24]	16
5	Molekülstrukturen mit bekannten Winkeln aus der Röntgenkristallstruktur- analyse	23
6	HPLC-Spektrum der Trennung des Rohextraktes aus <i>Mollisia caesia</i> Sacc. mit Retentionszeiten, LiChrospher®-100, 5µm, Hexan/EE 9:1 . . .	27
7	HPLC-Spektrum des Rohextraktes; Darstellung des Elutionsprofils ge- gen die Wellenlänge. Das UV-Absorptionsspektrum der Verbindungen ist entlang Achse L zu sehen.	28
8	Verbindungen aus dem Rohextrakt von <i>Mollisia caesia</i> Sacc.	28
9	HPLC-Spektrum der Trennung des Rohextraktes aus <i>Mollisia caesia</i> Sacc. auf RP-Phase, Zorbax SB-C18, 3,5 µm, Wasser/Methanol, Gradient. .	30
10	Biosynthese des Mollisins. Durch Identifizierung des ¹³ C-Markierungs- musters im Mollisin bleiben nur die beiden rot gezeichneten Routen 1 und 2 übrig.	31
11	Abschließende Chlorierung durch eine Chlorperoxidase	32
12	Geplanter Aufbau des zweikernigen Aromaten zur Synthese von Mollisin .	35
13	Geplante Einführung der Seitenkette durch Acylierung nach Friedel- Crafts oder durch Fries-Verschiebung.	36
14	Synthesestrategien für den Aufbau des Mollisins	38

15	Geplanter Aufbau des substituierten Naphthalinsystems durch Dötz-Reaktion.	40
16	Ermittlung der Deprotonierungsposition des THP-geschützten Phenols durch Lithium-Deuterium-Austausch.	40
17	Aufbau des Naphthalinsystems mit wahrscheinlichem Mechanismus der Cocyclisierung des Chromcarbenkomplexes mit Propin.	42
18	Möglicher Reaktionsverlauf der Cyclisierung des Arins mit dem Enolat des 3-Methylcrotonsäurediethylamids.	44
19	Bildung des aktiven Elektrophils bei der Friedel-Crafts-Acylierung . . .	46
20	Übersicht über die Friedel-Crafts-Acylierungen	49
21	Direkte Chlorierung mit Chlorgas.	51
22	Vorgeschlagener Reaktionsverlauf der Chlorierung mit BTMAICl ₄ . Zuerst erfolgt die Bildung des Acetylhypochlorits, welches anschließend als chlorierendes Agens wirkt.	52
23	Übersicht über die Ergebnisse der Chlorierungen mit quartären Ammoniumsalzen.	54
24	Mögliche Biosynthese des Cyclozonarons.	55
25	Natürliches (-)-Cyclozonaron (links) und (+)-Cyclozonaron (rechts). .	56
26	Synthesestrategien für Cyclozonaron ausgehend von 8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester (32).	59
27	Synthese von (±)-Albicansäure ((±)- 33) ausgehend von β-Ionon . . .	60
28	Trennung der rac. Albicansäure (±)- 33 in die Enantiomeren.	61
29	Veresterung von (+)-Albicansäure ((+)- 33) und Reduktion des (+)-Albicansäuremethylesters ((+)- 34) mit DIBAL®	63
30	Eliminierung der Alkoholfunktion und Umlagerung der exocyclischen Doppelbindung von Albicanol (35) in Gegenwart starker Säure	64

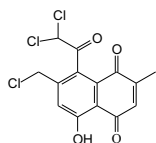
31	Vorgeschlagener Reaktionsverlauf der Eliminierung von Wasser in Gegenwart von Trichlortrifluoraceton.	65
32	Darstellung von (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)- 36).	66
33	Komplexbildung des Lewis-Säure-Katalysators mit dem Dienophil . . .	68
34	Diels-Alder-Reaktion von (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)- 36) mit p-Benzochinon.	69
35	Oxidation von 38a,b , 38c mit DDQ zum (-)-(5 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-Cyclozonaron ((-)- 5)	70
36	Verbrücktes 1,1'-Binaphthyl	115
37	Verbindungen aus <i>Mollisia caesia</i> Sacc.	116
38	Zwei Möglichkeiten für die Biosynthese von Mollisin ergeben sich aus Experimenten mit ¹³ C-markiertem Acetat.	117
39	Synthese von 1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (23) ausgehend von 2-Chlor-5-methylanisol (18) und 3-Methylcrotonsäurediethylamid (19).	118
40	Darstellung von (±)-Albicansäure ((±)-(33)) ausgehend von (±)-8-Oxo-12-nordriman-11-säuremethylester ((±)- 32).	119
41	Synthese von (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)- 36) ausgehend von (+)-Albicansäure ((+)- 33).	119
42	Synthese von (-)-Cyclozonaron ((-)- 5) ausgehend von (+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)- 36).	120
43	Example for bridged 1,1'-binaphthyl	121
44	Substances from <i>Mollisia caesia</i> Sacc.	122
45	Two possibilities for the biosynthesis of mollisin result from experiments with ¹³ C-labelled acetate.	123

46	Synthesis of 1-acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (23) starting from 2-chloro-5-methylanisol (18) and 3-methylcrotonic acid diethylamide (19).	124
47	Synthesis of (\pm)-albicanic acid ((\pm)- 33) from (\pm)-8-oxo-12-nordrimanic-11-acid methyl ester ((\pm)- 32).	125
48	Synthesis of (+)-drima-(8,12),(9,11)-diene ((+)- 36) starting from (+)-albicanic acid ((+)- 33).	125
49	Synthesis of (-)-cyclozonarone ((-)- 5) starting from (+)-drima-(8,12),(9,11)-diene ((+)- 36).	126
50	Beispiele für die Struktur der 1,1'-Binaphthyle und der entsprechenden Bezeichnung des Brückensubstituenten in Tabelle 6	127

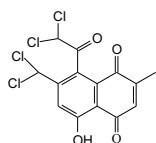
Formelverzeichnis



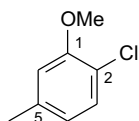
Mollisin (**12**) 77



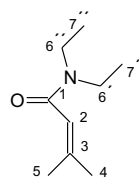
Mollisin A (**13**) 79



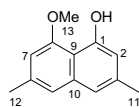
Mollisin B (**14**) 80



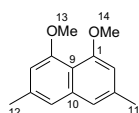
2-Chlor-5-methylanisol (**18**) 81



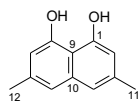
3-Methylcrotonsäurediethylamid (**19**) 82



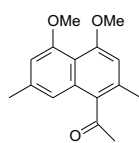
8-Methoxy-3,6-dimethyl-1-naphthol (**20**) 83



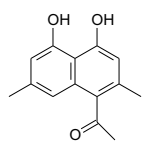
1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (**21**) 85



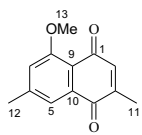
3,6-Dimethyl-1,8-naphthalindiol (**22**) 86



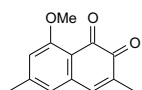
1-Acetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**23**) 87



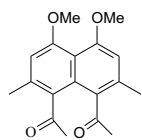
1-Acetyl-2,7-dimethyl-4,5-naphthalindiol (**24**) 89



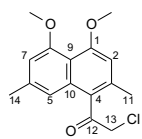
8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,4-naphthochinon (**25a**) 91



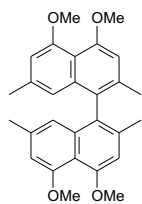
8-Methoxy-3,6-dimethyl-1,2-naphthochinon (**25b**) 91



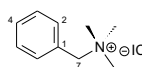
1,8-Diacetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**26**) . . . 93



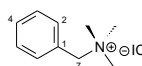
1-Chloroacetyl-4,5-dimethoxy-2,7-dimethylnaphthalin (**27**) . . 95



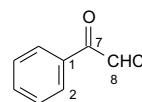
(*R,S*)-4,4',5,5'-Tetramethoxy-2,2',7,7'-tetramethyl-1,1'-binaphthyl (**28**) 97



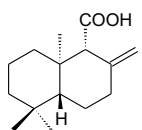
Benzyltrimethylammonium-tetrachloriodat (**29**) 99



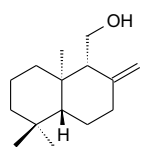
Benzyltrimethylammonium-dichloriodat (**30**) 100



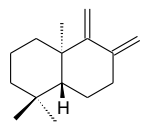
ω,ω -Dichloroacetophenon (**31**) 101



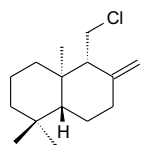
(\pm)-Albicansäure ((\pm)-**33**) 103



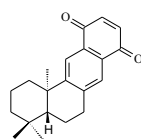
(-)-Albicanol ((-)-**35**) 106



(+)-Drima-(8,12),(9,11)-dien ((+)-**36**) 108



(±)-Albicanylchlorid ((±)-**37**) 111



(-)-(5*R*,10*R*)-Cyclozonaron ((-)-**5**) 112

Dank

Mein ausdrücklicher Dank gilt **Herrn Prof. Dr. Karlheinz Seifert** für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die stete Diskussionsbereitschaft. Besonders danke ich für die interessante Aufgabenstellung und die uneingeschränkte Freiheit bei deren Bearbeitung.

Dr. Jörg Schröder danke ich für die umfassende Hilfestellung in synthetischen Fragen und die Ausstrahlung einer stoischen Ruhe auch in schwierigen Situationen.

Dr. Frank Brandenburger danke ich für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Flüssigkristalle und für seine naheliegende, prägende Wortwahl in Alltagssituationen.

Herrn Thorsten Laube danke ich für anregende Diskussionen und die synthetische Zusammenarbeit.

Frau Daniela Grote danke ich für die Aufnahme der 300 MHz NMR-Spektren und *Herrn Rüdiger Ulbrich* für die Unterstützung bei EDV-Problemen.

Dr. Kamel Shaker danke ich für die enorme Bereicherung des Arbeitsklimas.

Allen übrigen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe OCI/2 danke ich für die gute Zusammenarbeit in unserem Labor.

Herrn Michael Glaeßner und *Herrn Stefano Mezzato* sei für die Aufnahme der Massenspektren gedankt.

Besonders danke ich *Frau Katja Dockendorff* für die Aufnahme der 500 MHz NMR-Spektren und die Korrektur des Manuskriptes.

Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ferner erkläre ich, daß ich weder an der Universität Bayreuth noch an einer anderen Hochschule versucht habe, eine Dissertation einzureichen oder mich der Doktorprüfung zu unterziehen.

Bayreuth, den 29. April 2004

(Burkhard Matthes)